

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2015

THESE N°: 134

**ENCEPHALITE AUTO-IMMUNE A ANTICORPS
ANTI-RECEPTEURS NMDA :
A PROPOS D'UN CAS ET REVUE DE LITTERATURE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Oussama AIT KAJATE

Né le 24 Janvier 1989 à Fkih Ben Salah

Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Encéphalite – Anticorps anti-récepteurs-NMDA – Troubles neuropsychiatriques –
Femme jeune – Tératomes ovariens.

JURY

Mr. A. BENOMAR

Professeur de Neurologie

Mr. A. BOURAZZA

Professeur de Neurologie

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

Mr. J. EL FENNI

Professeur de Radiologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا

عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ

سورة البقرة: الآية: 32

صَبَّحَهُ بِرَبِّهِ الْعَظِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALD Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUDI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAËUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie - **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale

Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie

Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

(mise en disponibilité)

Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtiham
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation

Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*

Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamy
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie

Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

****Enseignants Militaires***

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





Dédicaces



A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A
FEU SA MAJESTE LE ROI
HASSAN II



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.

A
SA MAJESTE LE ROI
MOHAMED VI



*Chef Suprême et Chef d'Etat-Major
Général des Forces Armées Royales.*

Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale.

Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume



A
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE HERITIER
MOULAY EL HASSAN

Que Dieu le garde



A
Son Altesse Royale le Prince Moulay RACHID,
Que dieu le protège



A
TOUTE LA FAMILLE ROYALE

A

***Monsieur le Général de Corps d'Armée
ARROUB BOUCHAIB***

Inspecteur général des Forces Armées Royales

*En témoignage de notre grand respect, notre profonde considération et
sincère admiration*

A

***Monsieur le Médecin Général de brigade
AHMED EL MOUDEN***

Professeur de traumatologie.

Inspecteur du service de santé des forces armées royales.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération*

A

***Monsieur le Médecin Colonel Major
Abdelkarim MAHMOUDI***

Professeur de d'Anesthésie-Réanimation

Directeur de l'HMIMV-Rabat.

*En témoignant de notre grand respect
et notre profonde considération*

A

***Monsieur le Médecin Colonel Major
HACHEMI L'KASSMI***

*Professeur de Biologie
Directeur de l'HMMI-Meknès.
En témoignant de notre grand respect
et notre profonde considération*

A

***Monsieur le Médecin Colonel Major
ISMAILI Hassan***

*Professeur de traumatologie Orthopédie
Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech
En témoignant de notre grand respect
et notre profonde considération*

A

***Monsieur le Médecin Colonel Major
HDA ABDELHAMID***

*Professeur de cardiologie.
Directeur de l'E.R.S.S.M et de l'E.R.M.I.M
En témoignant de notre grand respect
et notre profonde considération*

À ceux qui me sont les plus chers

À ceux qui ont

Toujours crus en moi

À ceux qui m'ont toujours

Encouragés

Je dédie cette thèse à ...✍



A ma très chère mère

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

Je t'aime maman...





A la mémoire de mon très chers Père :

Chaque jour vous êtes au cœur de mes pensées, près de moi toujours

Je vous dédie ce travail et puisse Dieu tout puissant vous avoir dans sa sainte miséricorde.





A mes très chers frères Badr et Mohammed.

A tous les membres de ma famille, petits et grands

Veillez trouver dans ce travail, le témoignage de l'attachement, de l'amour, et des sentiments les plus sincères et les plus affectueux que je porte pour vous.

Que dieu vous protège et vous accorde santé, longue vie et réussite.

J'implore ALLAH qu'il nous rassemble une autre fois dans son paradis.





A tous mes oncles et tantes

Aucune expression ne pourrait exprimer à sa juste valeur, le respect et l'estime que je vous dois.

J'ai beaucoup de chance de vous avoir à mes côtés, et je vous souhaite beaucoup de bonheur et de réussite.

Je vous dédie en termes de reconnaissance pour tout l'encouragement le soutien et en témoignage de gratitude et d'attachement.





***À Mes AMIS ET frères Yahya FRIKH, Tillawi yousef, Omar
BAHRAOUI, Youness AZIM, ZOUHRI Mjid***

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi mes frères et les amis sur qui je pouvais toujours compter

Je vous dédie ce travail et je vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheur, autant dans votre vie professionnelle que privée.

Je prie Dieu pour que notre amitié et fraternité soient éternelles





A MES GRANDS AMIS ET COLLEGUES

*TETOU Mohamed, BELLAMLIH Lhabib, EL GHOUL Nawfel,
TIBOUDA Mohamed, ABAINOU Lhoucine, ENNOUALI Amine,
AGHOUTANE Nabil, TOUFIK Hamza, MACHANE Achraf,
BELLOUK Ramiz, MRABTI Mohammed, ILLOUGHMANE Zakaria,
BENOMAR Hicham, CHELLOUCHI Abdellatif, JBILI Nabil, BOUYI
Hatim, ALAQUI Abdellilah et tous les amis AMIR...*

Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements, votre aide.

J'ai trouvé en vous le refuge de mes chagrins et mes secrets.

*En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux
liens solides qui nous unissent.*

*Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de
réussite et de bonheur dans votre vie professionnelle que privée.*

Je prie Dieu pour que notre amitié et fraternité soient éternelles... □

A tout ceux que j'ai omis de citer

*A tous ceux qui ont participé de près ou de loin aL'élaboration de ce
travail*





Remerciements



À mon maître et président de thèse

*Monsieur le Professeur **BENOMAR Ali***

Professeur de Neurologie

A l'hôpital des spécialités – Rabat

À l'honneur que vous me faites en acceptant de présider le jury de ma thèse, c'est pour moi l'occasion de vous témoigner ma profonde reconnaissance pour vos qualités humaines.

Veillez trouver ici, l'expression de ma grande estime.





À mon maître et rapporteur de thèse
Médecin Colonel BOURAZZA Ahmed
Professeur de Neurologie
Médecin chef du service de Neurologie
H.M.I. Med. V - Rabat

*C'est un grand honneur de me confier ce travail, je vous remercie
d'avoir veillé à la réalisation de cette thèse.*

J'espère avoir mérité votre confiance.

*Veillez accepter l'expression de mes sentiments les plus respectueux
et les plus reconnaissants.*





À mon maître et juge de thèse
Médecin Colonel EL FENNI Jamal
Professeur Agrégé de Radiologie
Service d'Imagerie médicale
H.M.I Med. V – Rabat.

J'ai été touché par la bienveillance et la cordialité de votre accueil.

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger mon travail.

C'est pour moi l'occasion de vous témoigner estime et respect.





À mon maître et juge de thèse
Madame le Professeur TELLAL Saida
Pharmacien Officier Féminin hors classe
Spécialiste du Val de Grâce
Professeur de Biochimie
Chef du service de la Formation continue
De l'H.M.I. Med. V –Rabat.

Je suis particulièrement touché par la spontanéité et la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.

Je Vous remercie pour ce grand honneur que vous me faites.

Veillez accepter, cher maître, ce travail avec toute mon estime et haute vénération.





***LISTE DES
ILLUSTRATIONS***



Abréviations

Ac	: anticorps
ACE	: antigène carcinoembryonnaire
ADEM	: Encéphalomyélite aiguë disséminée
AMPA	: α -amino-3-hydroxy-5-méthylisoazol-4-propionate
AON	: Anticorps onco-neuraux
ASC	: Anticorps reconnaissant des cibles à la surface cellulaire
ATD	: domaine amino-terminal extracellulaire
CEP	: California Encephalitis Project
CPPC	: cancer pulmonaire à petites cellules
CRP	: Protéine C-réactive
CTD	: domaine carboxy-terminal intracellulaire
DCP	: dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique
ECA	: Enzyme de conversion de l'angiotensine
EEG	: Electroencéphalogramme
EL	: Encéphalite limbique
ELISA	: enzyme-linked immunosorbent assay
EPP	: Electrophorèse des protéines sériques
FLAIR	: Fluid low attenuation inversion recovery
FO	: Fond d'œil

GABA	: gamma-Aminobutyric acid
GAD	: glutamic acid decarboxylase
GI	: Gastroentérite
HEK 293	: Human Embryonic Kidney 293 cells
HMIMV	: Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V
HSV-1	: herpes simplex virus-1
ICU	: intensive care unit
IgIV	: Immunoglobuline intraveineuse
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
LBD	: domaine extracellulaire de fixation de ligand
LCR	: liquide céphalo-rachidien
MD	: domaine transmembranaire
Mrs	: Echelle de RANKIN modifiée
NO	: monoxyde d'azote
PA	: pression artérielle
PET-scan	: positrons emission tomography-scan
R-NMDA	: Récepteur N-méthyl D-Aspartate
SNC	: Système nerveux central
SPN	: syndrômes neurologiques paranéoplasiques
TDM	: Tomodensitométrie

Tg	: Thyroglobuline
TPO	: Thyroperoxydase
URI	: Upper respiratory infection
VGKC	: voltage gated potassium channel complex
VGM	: Volume globulaire moyen
VM	: valeur moyenne
VS	: Vitesse de sédimentation
VZV	: Varicelle-Zoster virus
WNV	: West Nile Virus

Liste des figures :

- Figure1** :IRM cérébrale en séquence T2 montre des lésions en hypersignal au niveau mésencéphalo-protubérantiel.
- Figure2** : IRM cérébrale séquenceT2 FLAIR montre lésions nodulaire et en plage de la substance blanche sous corticale temporale droite, péri-aquéducule et pédonculaire cérébelleux moyen gauche en hypersignal.
- Figure3** : IRM cérébrale séquence T1 après injection de gadolinium montre des lésions péri-aquéducales modérément réhaussées.
- Figure 4** : IRM cérébrale T2 montre des plages lésionnelles intéressant la substance blanche sous-corticale temporale gauche, le noyau lenticulaire, ainsi que le pédoncule cérébral gauche.
- Figure5** : IRM cérébrale Flair montre lésion en plage de la substance blanche sous-corticale temporale gauche.
- Figure6** : IRM cérébrale T1 après injection de gadolinium montre des rehaussements nodulaires intéressant la région diencéphalo-mésencéphalique, la substance blanche temporale et fronto-insulaire du côté gauche.
- Figure 7**: nombre de patients atteints d'encéphalite à ac anti R-NMDA en fonction de l'âge, sexe et présence ou absence de néoplasie sous jacente.

Figure 8 : information démographique, la distribution par âge de symptôme initial, et symptômes cumulatifs au cours du premier mois de la maladie.

Figure 9 : Les symptômes cliniques chez les adultes par distribution d'âge (18 à 44 et 45 années) au début et au cours du premier mois de la maladie.

Figure 10 : Tests immunohistochimiques à la recherche des anticorps anti-NR1-NR2B dans le sérum et le LCR des patients avec encéphalite à anticorps anti-récepteurs NMDA.

Figure 11 : Analyse des titres d'anticorps anti-NR1 de 53 patients avec encéphalite à anticorps anti-récepteurs NMDA.

Figure 12 : Encéphalite limbique: IRM pondérée en séquence Flair. Coupes coronales retrouvant des hypersignaux bitemporaux.

Figure 13. IRM cérébrale d'un patient a révélé des lésions en hypersignal occipitales bilatérales au niveau de la substance blanche sur l'image pondérée en T2 et en FLAIR.

Figure 14 : IRM cérébrale. Images Axial T2 FLAIR: (A) à la présentation initiale, (B) 3 jours après la présentation, (C) 20 jours après la présentation, (D) 88 jours après la présentation.

Figure 15 : Résultats de PET-scan de la phase aiguë chez trois patients atteints d'encéphalite anti-NMDAR.

Figure 16: Des images représentatives de métabolisme anormal du glucose cérébral chez des patients avec encéphalite à anticorps anti-récepteur N-méthyl-D-aspartate détectée par 18F-fluoro-2-désoxy-D-glucose tomographie par émission de positons.

Figure17 : EEG d'une patiente avec anti-NMDAR qui montre un ralentissement delta qui est maximale dans la région temporale.

Figure18 : résultat d'autopsie d'une patiente ayant l'encéphalite à Ac anti-R-NMDA associée à un tératome ovarien

Figure 19: IRM. Tumeur annexielle droite abdominopelvienne hétérogène, kystique, avec prise de contraste.

Figure20 : Anatomopathologie. Tissu neuroépithélial avec composante immature et activité mitotique élevée.

Figure 21: IRM cérébrale de méningo-encéphalite herpétique.

Figure23 : Proposition de stratégie thérapeutique selon Dalmau et al. et validée par le centre de référence des syndromes neurologiques paranéoplasiques.

Figure24 : Fréquence des rechutes. L'utilisation de l'immunothérapie est associée à moins de rechutes. L'immunothérapie de deuxième ligne est associée à moins de rechutes que celle de première ligne.

Figure25 : Fréquence des rechutes. Les patients ayant de tumeur avaient moins de rechutes que ceux sans tumeur.

Figure26 : schéma représentant la structure du récepteur NMDA.

Figure 27 : conséquences synaptiques des anticorps anti R-NMDA.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Fréquence de l'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA au cours des études des encéphalites à étiologie indéterminée.

Tableau2 : répartition d'âge de l'encéphalite à anti-R-NMDA.

Tableau 3 : la fréquence des malades de sexe féminin dans des séries de l'encéphalite à anti-R-NMDA.

Tableau4 : fréquence des tumeurs chez les 577 patients rapportés par Titulan et al.

Tableau5 : Présentation clinique des encéphalites à anticorps anti-R-NMDA adaptée des travaux de Dalmau et al. incluant 100 patients.

Tableau 6 : résumant les caractéristiques cliniques des 12 patients avec des anticorps anti-récepteurs NMDA encéphalite à Taiwan.

Tableau7 : caractéristiques cliniques de l'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA et d'autres encéphalites virales dans l'étude California Encephalitis Project.

Tableau8 : résultats comparatifs des anomalies du LCR des malades d'encéphalites à anticorps anti-R-NMDA obtenus au cours de 3 études.

Tableau9 : comparaison des valeurs médianes des anomalies du LCR observées au cours de l'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA à celles des encéphalites virales à entérovirus, HSV-1, VZV et WNV.

Tableau10 : Résultats des examens complémentaires au cours des encéphalites à anticorps anti-R-NMDA adaptés des travaux de Dalmau et al.

Tableau11 : comparaison des anomalies d'IRM observées au cours d'encéphalites à anticorps anti-R-NMDA et autres encéphalites virales lors de California Encephalitis Project.

Tableau12 : Anomalies caractéristiques sur 18F-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography (FDG-PET) chez des patients avec encéphalite à anticorps anti-R-NMDA.

Tableau13 : comparant les données cliniques, LCR, IRM et EEG entre l'encéphalite à anti-NMDAR et les encéphalites virales au cours de l'étude California Encéphalitis Project.



SOMMAIRE



INTRODUCTION	1
OBSERVATION	4
DISCUSSION	15
A- Historique.....	17
B- Epidémiologie	21
I- Fréquence :.....	21
II-Âge	22
III-Sexe	23
IV-Néoplasie	24
C- Aspects cliniques.....	29
I-Prodromes	29
II-Symptômes psychiatriques	30
III-Crises convulsives	32
IV-Mouvements anormaux	33
V-Dysautonomie	34
VI-Hypoventilation alvéolaire centrale	35
D- Aspects paracliniques.....	43
I-Aspects biologiques	43
1-Anomalies non spécifiques du liquide céphalorachidien	43
2-Mise en évidence des anticorps anti-R-NMDA	46

II-Imagerie	50
1-IRM cérébrale	50
2-Tomographie par émission de positron- Fluorodésoxyglucose	56
III-Electroencéphalogramme: (EEG).....	61
IV-La biopsie cérébrale	62
E- Diagnostic de la tumeur primitive.....	64
F- Diagnostics différentiels	68
I-Méningo-encéphalites infectieuses	68
II-Encéphalites auto-immune/paranéoplasiques	73
1-Encéphalomyélite aiguë disséminée.....	73
2-Neurolupus	74
Critères diagnostiques de lupus érythémateux disséminé	75
3-Neurobehçet	76
4-L'encéphalopathie d'Hashimoto	77
5-Les encéphalites paranéoplasiques	78
G- Traitement	82
I-Traitement immunomodulateur	82
II-Résection du tératome	84
H- Evolution, pronostic	88
I-Physiopathologie	92
I-Physiologie de R-NMDA	92

1-Structure	92
2-Activation des récepteurs NMDA	94
II-Physiopathologie	94
CONCLUSION	98
RESUME	100
BIBLIOGRAPHIE	104



INTRODUCTION



L'encéphalite à anticorps anti récepteurs NMDA est une encéphalite autoimmune / paranéoplasique de découverte récente. En fait, ce n'est qu'en 2007 que Dalmau et al. ont mis en évidence, dans le LCR de trois patientes présentant des signes encéphalitiques associés à des tératomes ovariens, les anticorps responsables de ces encéphalites, ayant comme cible spécifique les récepteurs NMDA, plus précisément la partie extracellulaire de la sous unité NR1. [1,2]

Les encéphalites à anti R-NMDA surviennent majoritairement chez les adultes jeunes, avec une nette prédominance féminine. Elles sont souvent associées à une tumeur sous-jacente, notamment un tératome de l'ovaire. Pourtant, des cas chez l'homme, les enfants et des formes sans tumeurs ont été rapportés. [3]

Elles associent divers symptômes psychiatriques et neurologiques d'évolution rapide, comme des troubles de comportements ou de l'humeur, des crises convulsives, des troubles de la mémoire et des signes dysautonomiques, accompagnés de réaction inflammatoire du liquide céphalorachidien, des modifications de l'imagerie cérébrale et de l'électroencéphalogramme. [3]

Le diagnostic de ces encéphalites est confirmé par la mise en évidence des anticorps anti-R-NMDA dans le LCR ou le sang. [2]

Le pronostic spontané de ces encéphalites est sévère, et la précocité de mise en œuvre d'un traitement spécifique est un facteur pronostic important. [3, 2]

Le traitement repose sur une prise en charge d'une part immunomodulatrice et, d'autre part, étiologique par ablation d'une éventuelle tumeur. [3]

Les objectifs de ce travail :

- Mettre en valeur l'incidence sous-estimée de cette affection responsable d'un retard diagnostique et thérapeutique ;
- Mettre en relief les différents aspects épidémiologiques, cliniques et paracliniques de cette maladie ;
- Savoir éliminer les pathologies pouvant simuler le tableau de cette encéphalite ;
- Mener l'étape thérapeutique selon les nouvelles stratégies thérapeutiques ;
- Prédire le pronostic de la maladie.



OBSERVATION



Il s'agit d'une patiente de 24 ans, célibataire, originaire et habitante à Rabat, étudiante en médecine, droitière, admise pour trouble de l'équilibre et de la vigilance.

Dans ses antécédents personnels, on ne note pas d'aphtose buccogénitale ou éruption cutanée, ni maladie de système connue, ni d'affection cardio-respiratoire ou maladie métabolique connue, ni prise médicamenteuse ni d'habitude toxique. Dans ses antécédents familiaux, il n'y a pas de consanguinité parentale ni de cas similaire dans la famille.

Hospitalisée pour la première fois dans le service de neurologie de l'HMIMV en septembre 2012, pour des troubles visuels à type de diplopie et diminution de l'acuité visuelle d'installation progressive, accompagnés de troubles de l'équilibre. Ce tableau était précédé d'une gastroentérite. L'examen clinique a objectivé un syndrome pyramidal associé à un syndrome cérébelleux avec une paralysie des III et VI paires crâniennes. Devant ce tableau clinique, une atteinte du tronc cérébral a été évoquée. L'IRM cérébro-médullaire pratiquée a montré des lésions nodulaires et en plage de la substance blanche sous corticale temporale gauche, péri-acquéducale et pédonculaire cérébelleux moyen gauche en hypersignal T2 et FLAIR et modérément réhaussées en péri-acquéducale après injection de gadolinium (voir figure 1,2,3). Le reste du bilan d'exclusion est revenu négatif (LCR non inflammatoire, FO, EPP, bilan thyroïdien, ECA, marqueurs tumoraux, sérologies virales et syphilitiques, bilan immunologique de vascularite systémique). Devant ce tableau clinico-radiologique, le diagnostic d'encéphalomyélite aiguë disséminée inflammatoire ou post-infectieuse a été retenu. La patiente a reçu un boullus de méthylprednisolone 1g/j pendant 3 jours, avec relais par voie orale par prednisolone

40mg/j et de benzodiazépine. L'évolution a été marquée par la régression des troubles visuels et de l'équilibre.

Deux ans après (le 26/05/2014), la patiente a présenté une modification du comportement avec agitation et une hétéro-agressivité, des troubles anxieux, insomnie, des troubles mnésiques accompagnés d'idées délirantes mystico-religieuses enrichies d'hallucinations auditives, retrait social et refus de s'alimenter. Ce tableau psychotique a été accompagné de trouble de l'équilibre et de la marche, des mouvements toniques oro-faciaux gauches, avec désorientation temporo-spatiale, sans convulsions ni déficit moteur. Le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général.

L'examen clinique trouve une patiente apyrétique confuse désorientée dans le temps et dans l'espace, ralentie, anxieuse avec des propos incohérents discordants et une dyskinésie buco-faciale gauche. A la station debout, la malade élargit son polygone de sustentation et présente des oscillations dans toutes les directions, avec signe de Romberg négatif. La marche est irrégulière ébrieuse avec demi-tour décomposé. Elle tient le Barré et le Mingazini. La force musculaire segmentaire, le tonus musculaire et la sensibilité profonde, superficielle et élaborée sont conservés. Les réflexes ostéo-tendineux rotuliens et achilléens sont vifs de façon bilatérale avec signe de Babinski bilatéral. Les paires crâniennes sont intactes. Elle présente des troubles de coordination dans l'espace sous forme de dysmétrie manifestés par les manœuvres doigts-nez et talon-genou. L'évaluation des fonctions supérieures a objectivé une amnésie antérograde sans fabulations ou fausses connaissances, sans troubles de langage ni d'apraxie ou agnosie. La patiente est stable sur le plan hémodynamique avec une tension artérielle 120/75 mmHg, une fréquence cardiaque= 80 bat/minute

sans souffle ou bruit cardiaque surajouté, eupneique et sature à 100% à l'air ambiant sans râles bronchiques ni syndrome d'épanchement thoracique. L'abdomen est souple indolore sans masse palpable, les articulations périphériques et axiales sont souples et indolores, les aires ganglionnaires sont libres, la thyroïde est non palpable et l'examen cutanéomuqueux ne trouve pas d'éruption cutanée ou aphtose buccale.

En résumé : tableau d'encéphalopathie avec syndrome cérébelleux chez une patiente de 24 ans, traitée il y'a 2 ans pour encéphalomyélite aiguë disséminée, chez qui l'examen clinique trouve une dyskinésie faciale gauche, un syndrome pyramidal, une amnésie hippocampique.

Devant ce tableau clinique, une IRM cérébro-médullaire est demandée. Elle montre une plage lésionnelle diencéphalo-mésencéphalique et temporale gauche en T2 et en FLAIR, elle intéresse la substance blanche sous-corticale temporale gauche, le noyau lenticulaire, le diencéphale, ainsi que le pédoncule cérébral gauche. D'autres anomalies de signal sont notées au niveau fronto-insulaire gauche et du pédoncule cérébelleux moyen gauche. L'injection de produit de contraste détermine des rehaussements nodulaires épars intéressant la région diencéphalo-mésencéphalique, la substance blanche temporale et fronto-insulaire du côté gauche. Il y a absence de lésions médullaires visibles. Cet aspect d'IRM est compatible avec une pathologie inflammatoire. (Voir figure4, 5,6)

L'analyse du LCR est revenue normale avec un aspect clair, Globules blancs=03él/mm³, globules rouges = 10 él/mm³, chlorurachie = 129mmol/l, glycorachie = 0,6g/l pour une glycémie concomitante = 1,05g/l, protéinorachie = 0.22 g/l et absence de synthèse intrathécale d'IgG.

Le bilan biologique initial est sans anomalie en dehors d'une anémie à 10.5g/dl d'hémoglobine franchement microcytaire avec VGM=60fL. Le bilan inflammatoire est normale avec une VS=12 à la 1ere heure, CRP<1mg/l et ferritinémie=4,3mg/l. Le bilan hépatique et la fonction rénale sont normaux.

Sur le plan électrique, l'électro-encéphalogramme montre une activité de fond ralentie à gauche, avec enregistrement d'anomalies périodiques à périodicité courte et de bouffées d'ondes lentes rythmiques, ce qui est en faveur d'une souffrance hémisphérique gauche et activité rythmique évoquant une origine épileptique.

Devant ces données cliniques, biologiques, radiologiques et électriques, le diagnostic d'une encéphalite non infectieuse a été retenu ; et dans ce sens un bilan étiologique a été réalisé et revenu négatif comprenant, électrophorèse des protéines sériques, lacto-déshydrogénase et β 2 microglobuline, l'enzyme de conversion de l'angiotensine, marqueurs tumoraux : cyfra, ACE, CA-19-9, CA 15-3, α foeto-protéine, thyroglobuline, anticorps anti-nucléaires et anti DNA natifs, anti-SSA, anti-SSB, anti-phospholipides, anticorps anti aquaporine 4 (NMO).

La recherche étiologique a été élargie au dosage dans le sang des anticorps anti-R-NMDA revenant positif. Ce dosage a été réalisé dans un laboratoire spécialisé utilisant des cellules EU 90 transfectées de sous-unités NR1 et NR2.

Devant ces arguments cliniques, biologiques, radiologiques, électriques et la positivité des anticorps anti-R-NMDA, on a retenu le diagnostic de l'encéphalite auto-immune à anticorps anti-récepteurs NMDA.

Dans le cadre de la recherche d'une tumeur primitive, une TDM thoraco-abdomino-pelvienne a été réalisée, pourtant elle n'a pas montré une néoplasie sous-jacente, notamment pas de tératomes ovariens.

Arrivant au stade thérapeutique, la patiente a été mise sous traitement tranquillisant et antiépileptique à base de benzodiazépine (valium) 10mg/8h pendant 48heures puis 10mg /12h pendant 4 jours, valproate de sodium (Dépakine) 500mg/12h et rispéridone (prisdal) 1mg/12h, un traitement anti-inflammatoire à base de bolus de méthyl-prednisolone 500mg/j pendant 6 jours maintenu par prédnisolone 50 mg/j par voie orale avec supplémentation calcique et potassique et un régime sans sel, protéique hypoglycémique. Ce traitement a été renforcé par une immunothérapie à base des immunoglobulines en intraveineux = 30g/j pendant 5 jours.

L'évolution a été favorable marquée par la régression progressive des troubles psychiatriques et neurologiques avec persistance de quelques crises d'agitation avec un ictus amnésique de l'épisode. Un mois plus tard, l'examen clinique a trouvé une fille réactive consciente autonome sans trouble mnésique ni ataxie ou mouvements anormaux. L'EEG réalisé après un mois du début de traitement est normal. Le recul actuellement est de 8 mois.

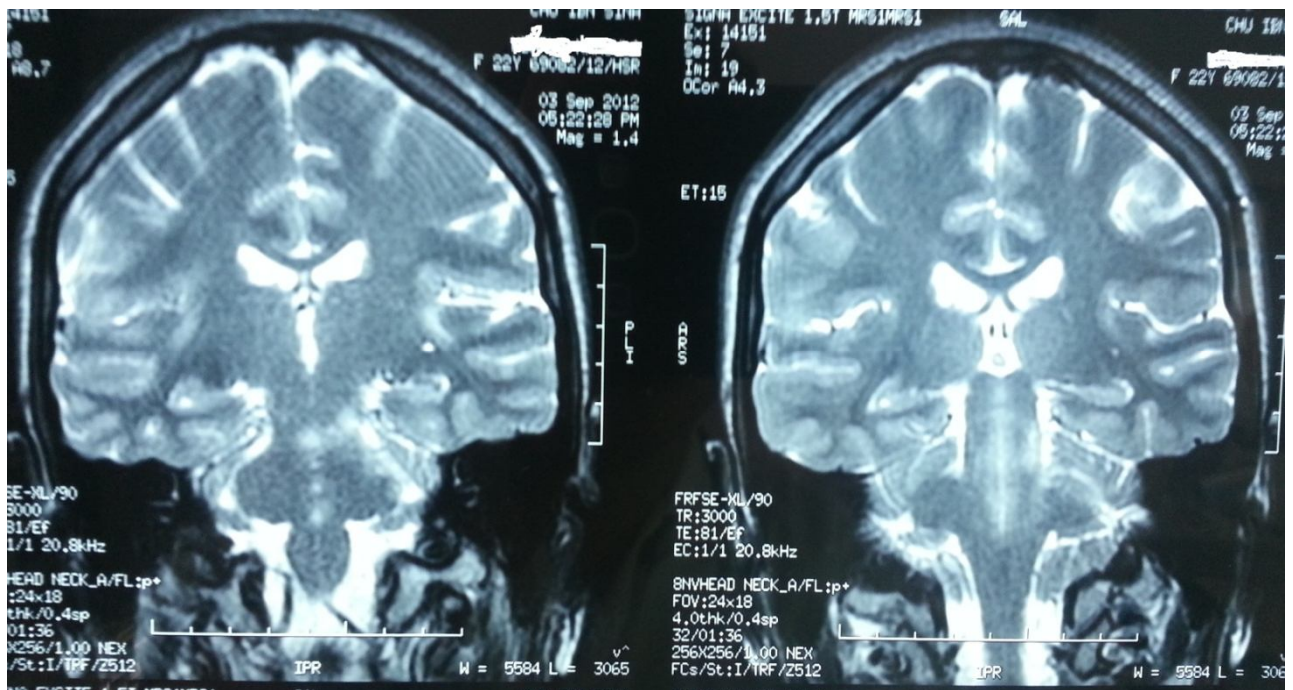


Figure1 :IRM cérébrale en séquence T2 montre des lésions en hypersignal au niveau mésencéphalo-protubérantiel

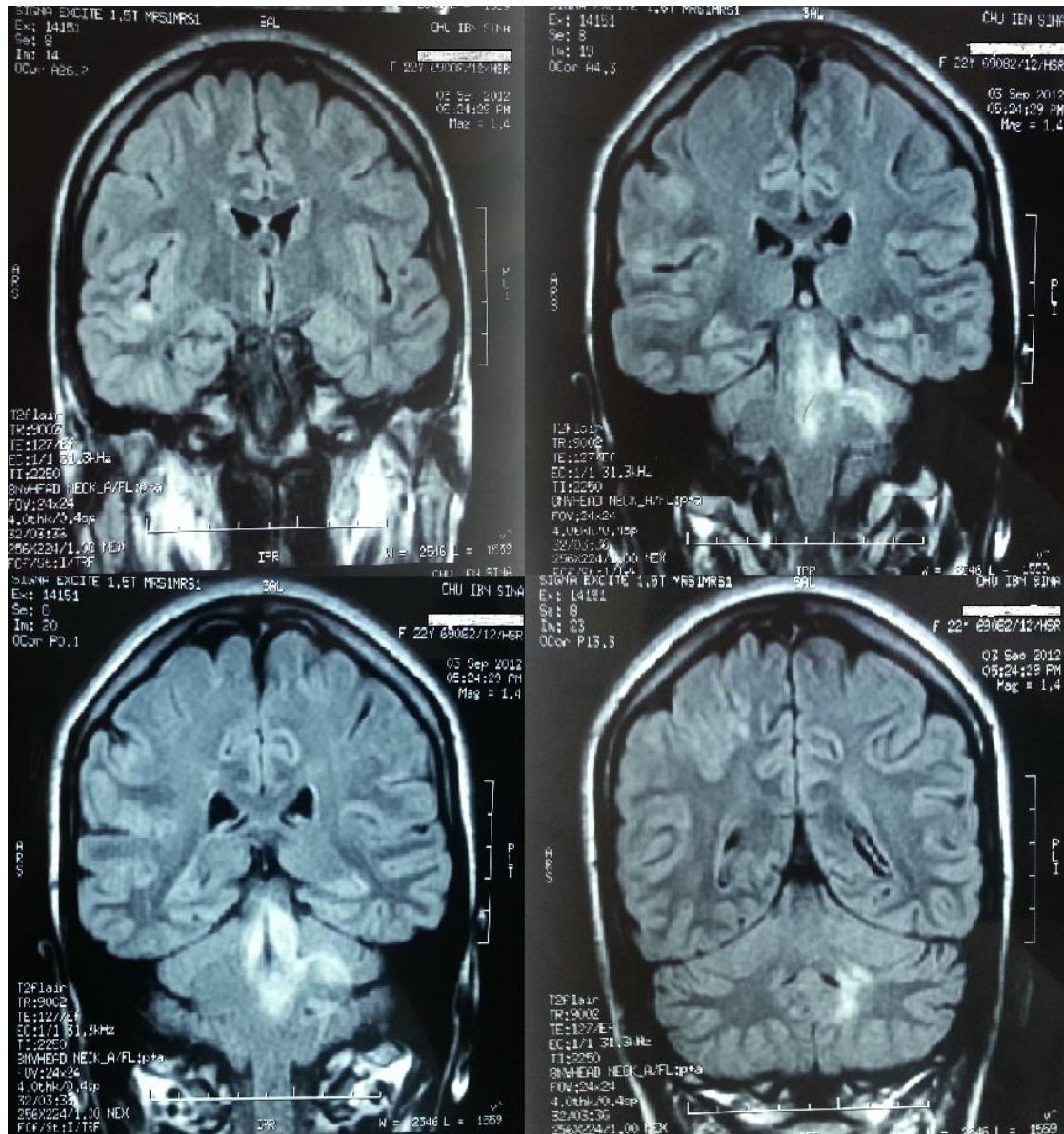


Figure2 : IRM cérébrale séquence T2 FLAIR montre lésions nodulaire et en plaque de la substance blanche sous corticale temporale droite, périaqueducule et pédonculaire cérébelleux moyen gauche en hypersignal.

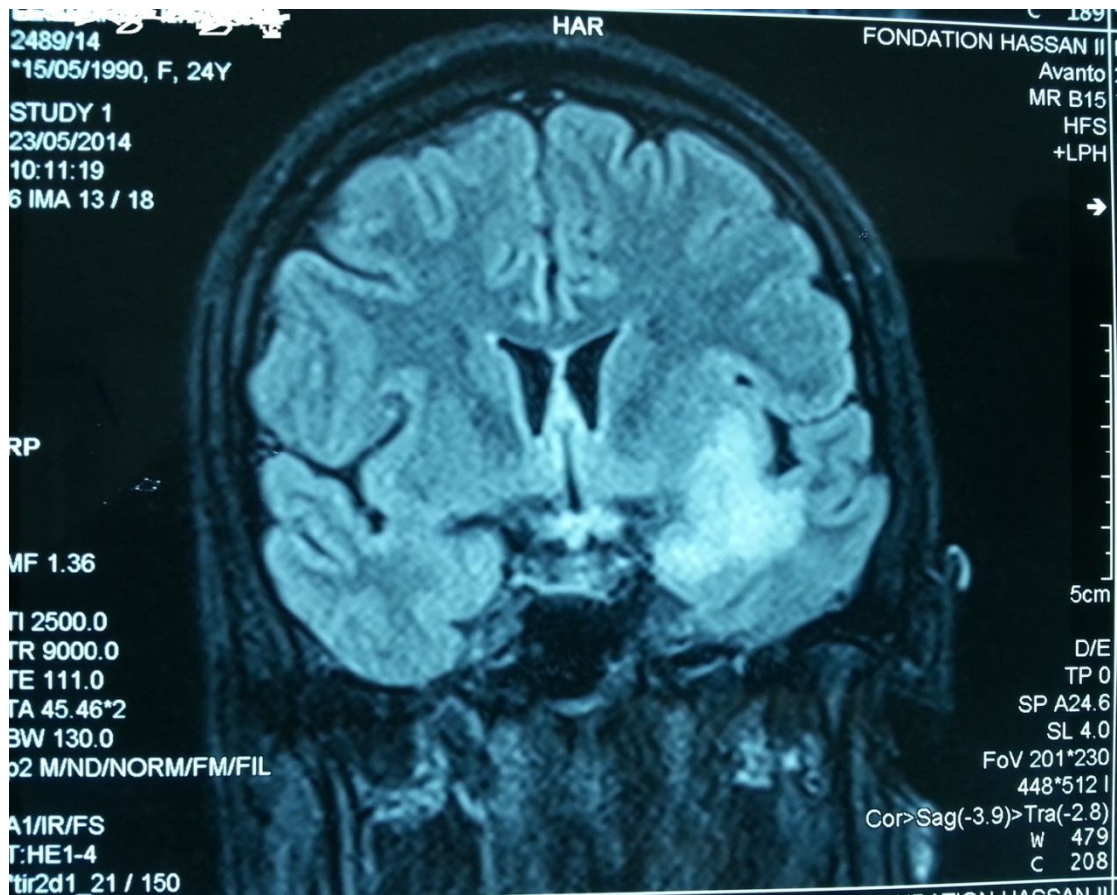


Figure 5 : IRM cérébrale Flair montre lésion en plage de la substance blanche sous-corticale temporale gauche

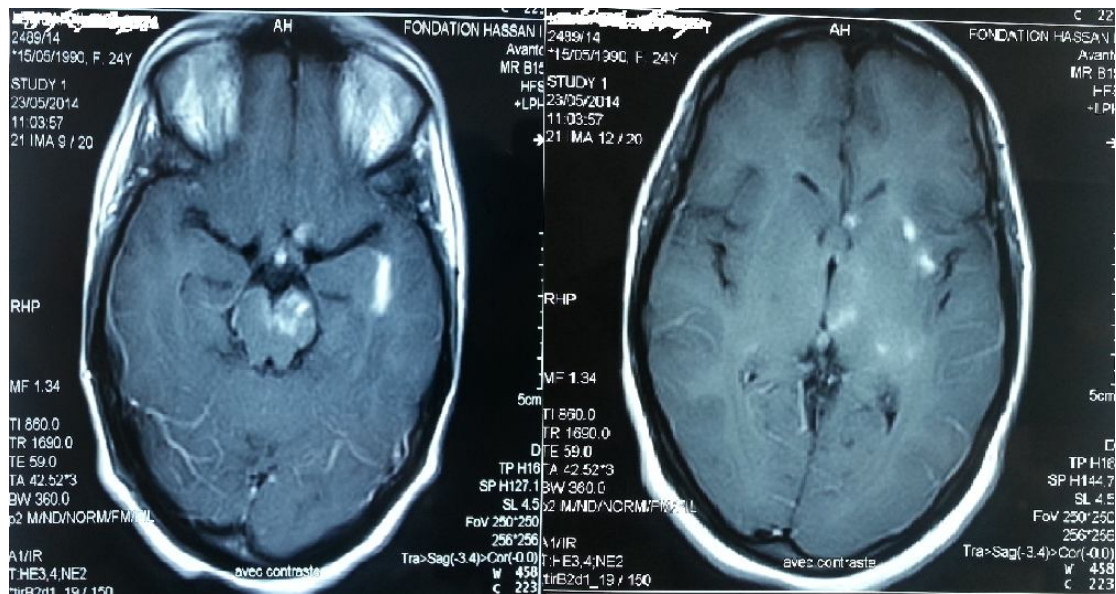


Figure6 : IRM cérébrale T1 après injection de gadolinium montre des rehaussements nodulaires intéressant la région diencéphalo-mésencéphalique, la substance blanche temporelle et fronto-insulaire du côté gauche



DISCUSSION



Historique

A- Historique

L'encéphalite limbique (EL) a été décrite pour la première fois en 1960 par Bierly et al. chez trois adultes ayant présenté des signes cliniques à type de trouble de mémoire, confusion et agitation sans cause identifiée (métabolique, infectieuse, toxique ou carencielle). L'étiologie la plus fréquemment décrite est infectieuse avec, en premier lieu, les infections aux Herpes viridae. Cependant, la grande majorité des EL s'associe à un tableau de méningite aseptique et aucun germe n'est retrouvé. [4]

Depuis la publication en 1968 de trois cas d'EL associés à un cancer du poumon (Corsellis et al., 1968), l'EL a été considérée comme paranéoplasique, c'est-à-dire coexistant toujours avec un cancer sans qu'elle ne découle d'une complication directe de ce dernier (métastase ou méningite carcinomateuse notamment) [5].

La découverte dès 1985 (Graus et al., 1985) d'anticorps spécifiquement associés aux syndromes neurologiques paranéoplasiques va avoir comme conséquence l'implication de l'immunité humorale. Depuis la description des anti-Hu, de nombreux autres anticorps sont venus enrichir la panoplie diagnostique. Ces anticorps sont dirigés contre des antigènes onconeuraux intracellulaires [6].

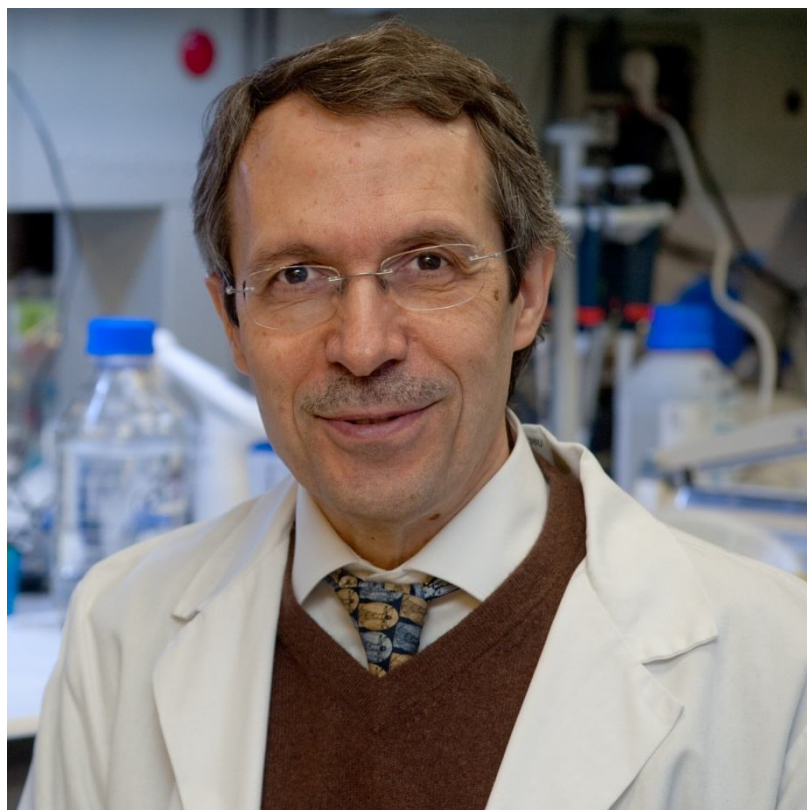
Le concept a évolué en 2004, avec la description d'une nouvelle entité de LE par Buckley et al. qui ont mis en évidence des anticorps dirigés contre des antigènes situés à la surface des membranes cellulaires nommés VGKC (voltage gated potassium channel complex) [7].

En 2005, 4 jeunes femmes avec des tératomes ovariens ont présenté un tableau d'encéphalite limbique fait des symptômes psychiatriques, trouble de la mémoire et de conscience avec hypoventilation centrale chez qui des anticorps dirigés contre un antigène hautement exprimé au niveau de l'hippocampe ont été retrouvés [8]

Par la suite, Dalmau et al. ont démontré, en 2007, que les anticorps responsables de ces encéphalites, mis en évidence dans le LCR des ces patientes, avait comme cible spécifique les récepteur NMDA, plus précisément la partie extracellulaire de la sous unité NR1.[1 ;2]

Depuis la découverte de ces anticorps, des centaines de cas ont été rapportés avec une prédominance des jeunes femmes souvent associés à des tératomes ovariens, ainsi que des cas des hommes et des jeunes enfants associés ou non à une néoplasie. [2]

La découverte de ces anticorps a permis une approche physiopathologique, diagnostique et thérapeutique de cette encéphalite. Dans les cinq dernières années, la description dans l'EL d'auto-anticorps reconnaissant des cibles membranaires a considérablement modifié l'approche physiopathologique de cette maladie. En effet, jusqu'alors les anticorps isolés sont qualifiés d'onco-neuronaux (AON), c'est-à-dire qu'ils reconnaissent une cible neuronale intracellulaire, qu'ils s'associent pratiquement constamment à des cancers et ne possèdent pas de rôle pathogène direct bien évident. Les anticorps reconnaissant des cibles à la surface des cellules (ASC) sont associés dans des proportions variables à des cancers. Enfin, les ASC semblent plus accessibles que les AON à un traitement immunologique [9].



Josep Dalmau [10]

Epidémiologie

B- Epidémiologie

I- Fréquence :

L'encéphalite limbique est une encéphalite de description récente, souvent peu évoquée car sa fréquence est sous-estimée, ce qui est à l'origine d'un retard diagnostique et thérapeutique. Cependant, depuis la description des premiers cas en 2005, une série internationale de 419 cas a été décrite alors que, dans le même temps, sur plus de 13 ans, moins de 200 cas d'encéphalite à anti-Hu, une des causes classiques d'encéphalite paranéoplasique, ont été rapportés. [11]

La fréquence exacte de cette encéphalite est encore difficilement évaluable et plusieurs études ont établi des fréquences variables de l'encéphalite à anticorps anti-NMDA chez des différentes populations (voir tableau1). Dans une étude rétrospective d'encéphalites d'étiologies indéterminées chez 505 patients admis aux unités de soins intensifs, les anticorps anti-NMDA ont été identifiés chez 1% des cas [12].

Dans une étude prospective épidémiologique réalisée en Angleterre sur 203 patients atteints d'encéphalite, a montré que les encéphalite à anticorps anti-NMDA représentaient 4% de l'ensemble des causes d'encéphalites, soit la cinquième cause d'encéphalite après les infections à Herpès Simplex Virus, à Varicelle Zona Virus, à Mycobacterium tuberculosis et l'encéphalite aiguë disséminée (ADEM), et la deuxième étiologie d'encéphalite auto-immune après l'ADEM. [13].

Ainsi, Dalmau et al. ont identifié les anticorps anti-NMDA chez 4.2% des cas lors de l'étude California Encephalitis Project qui a compris 761 cas d'encéphalites, dépassant la fréquence des encéphalites à entérovirus, principale

cause d'encéphalites virales chez les enfants [14,2]. De plus, récemment, dans l'étude réalisée en Taiwan sur 188 cas d'encéphalites à étiologie indéterminée, 3.7% des cas ont une encéphalite à anticorps anti-NMDA confirmée. [15]

Tableau 1 : Fréquence de l'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA au cours des études des encéphalites à étiologie indéterminée

Etude	Nombre de cas d'EEI inclus	% Encéphalite à Ac anti NMDA
Pruss et al.	505	1 %
Granerod et al.	203	4 %
Dalmau et al.	761	4.2 %
Jainn-Jim Lin et al.	188	3.7%

II- Âge :

L'âge des malades avec encéphalite à anticorps anti NMDA varie d'une série à autre, avec une nette prédominance chez les adultes jeunes (voir tableau2).

Ainsi, dans une série de 577 patients dont l'âge est compris entre 8 mois et 85 ans et âge médian de 21 ans, 58 % des cas ont un âge entre 18 ans et 44 ans, et 37% sont des enfants avec âge < 18 ans, alors que les patients âgés plus que 45 ans ne représentent que 5% du total[3].

Aussi, dans une étude réalisée par Maarten et al. incluant 661 cas d'encéphalite à Ac anti NMDA, 51% des cas étaient des jeunes adultes avec âge entre 18 et 44 ans, avec 44% des enfants < 18 ans et uniquement 5 % ont un âge > 45 ans.[16]. Pourtant, une étude réalisée en Taiwan intéressant 12 cas d'E

NMDA dont l'âge est compris entre 7 et 28 ans avec médian d'âge de 18 ans, n'a pas montré une différence de prédominance entre les adultes et les enfants puisque ces derniers représentent 50% des cas.[15].

De plus, depuis sa découverte, plusieurs séries de cas pédiatriques ont été publiées, parmi elles celle de Florance et al. comprenant 32 patients <18 ans dont le plus jeune a 23 mois, [17] ce qui témoigne que l'encéphalite à Ac anti-R-NMDA est aussi une pathologie pédiatrique.

A la lumière de la littérature, il paraît que les extrémités d'âge rapportées dans les séries sont un nourrisson de 8 mois et un patient âgé de 85 ans. [3].

Tableau2 : répartition d'âge de l'encéphalite à anti-R-NMDA

Etude	Nombre de cas	%adultes (18-44)	%enfants<18ans	% âge>45ans
Maarten et al.	577	58%	37%	5%
Lindsey McCracken et al.	661	51%	44%	5%
Jainn-Jim et al.	12	50%	50%	-

Effectivement, notre cas, âgé de 24 ans, se conforme avec la nette prédominance des adultes jeunes rapportée par la littérature.

III- Sexe :

Au fil de la littérature, il paraît que les encéphalites à anticorps anti-R NMDA porte un profil féminin. Ainsi, dans une étude incluant 577 patients de différents âges, 468 (81%) cas sont de sexe féminin [3]. Aussi l'étude réalisée en Taiwan comprenant 12 patients (7- 28 ans), souligne cette nette

prédominance féminine avec un taux de 83.3% des cas [15]. Ce profil féminin caractérisant cette encéphalite se prolonge aussi à la population pédiatrique. Ainsi, Florance et al. ont rapporté une série pédiatrique de 32 cas (âge 23 mois-18ans) dont 26 (81%) cas sont des filles, marquant aussi la forte prédominance féminine dans cette catégorie [17]. Plus récemment, des cas d'encéphalite à ac anti-NMDA survenant chez des femmes jeunes pendant la grossesse ont été rapportés, sans atteintes des nouveaux-nés par transfert transplacentaire des anticorps, bien que cela reste une possibilité théorique. [18]

Tableau 3 : la fréquence des malades de sexe féminin dans des séries de l'encéphalite à anti-R-NMDA

Etude	Nombre des cas	% sexe féminin
Maarten et al.	577	81%
Jainn-Jim Lin et al.	12	83.3%
Florance et al.	32	81%

En fait, notre cas, de sexe féminin, se concorde avec le profil dominant féminin rapporté par la littérature.

IV- Néoplasie :

Les encéphalites à anticorps anti-R- NMDA est une encéphalite auto-immune considérée paranéoplasique, car elle coexiste avec un cancer sans qu'elle soit une complication directe de celui-ci. En fait, depuis la découverte de ces anticorps chez des femmes avec tératomes ovariens en 2007 par Dalmau et al., des centaines de cas ont été rapportés associés à des cancers avec une

prédominance des femmes jeunes ayant des tératomes ovariens, aussi des cas des hommes et des enfants avec néoplasie sous-jacente ont été publiés.[2]

Dans une série de 577 cas de différents âges, un cancer sous-jacent a été retrouvé chez 38% des patients, avec nette prédominance féminine (97% des cas), dont la majorité des cas sont des jeunes (96% des cas) avec un âge moyen de 28 ans et des extrêmes de 12 à 45 ans. Dans cette grande étude, on remarque que les tératomes ovariens arrivent en premier comme étiologie majoritaire par 94% du total des tumeurs observées, et 2% des tératomes extra-ovariens. Chez 6% des cas, d'autres tumeurs ont été identifiées, à type de : tumeurs testiculaires, cancer de poumon, de seins, carcinome ovarien, carcinome thymique, et cancer du pancréas [3]. (Voir tableau 4)

Tableau4 : fréquence des tumeurs chez les 577 patients rapportés par Titulan et al

Patients ayant une tumeur	38%
Les femmes ayant des tumeurs	46%
Hommes ayant des tumeurs	6%
%tératomes ovariens chez les femmes ayant une tumeur	94%
Autres tumeurs identifiées	tératomes extra-ovariens tumeurs testiculaires, cancer de poumon, de seins, carcinome ovarien, carcinome thymique, et cancer du pancréas

Au fil de notre revue de littérature, il semble clair que l'incidence de l'association d'une tumeur avec cette encéphalite est plus élevée chez les adultes jeunes que chez les patients âgés. Ainsi, dans l'étude récente de Maarten et al. intéressant 661 patients, uniquement 12% de 31 patients âgés >45 ans (âge entre 45-84 ans, âge médian 52 ans) ont une tumeur sous-jacente, alors que 51%

parmi 338 patients dont l'âge est compris entre 14 et 44 ans, avaient une néoplasie associée [16].

En conséquence, la recherche d'une tumeur sous-jacente doit être systématique chez les patients atteints de l'encéphalite à anticorps anti-R NMDA. Ainsi, une recherche de tératomes ovariens doit être réalisée de façon périodique chaque 2ans chez ces patientes [15].

Cependant, chez notre malade, l'enquête étiologique n'a pas identifié une tumeur sous-jacente.

Au total, depuis notre revue de littérature, il parait que l'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA est fréquente chez la population jeune avec une nette prédominance féminine, souvent associée à une tumeur sous-jacente en particulier les tératomes ovariens, ce qui impose la recherche de tumeur chez tous les patients. (Voir figure7).

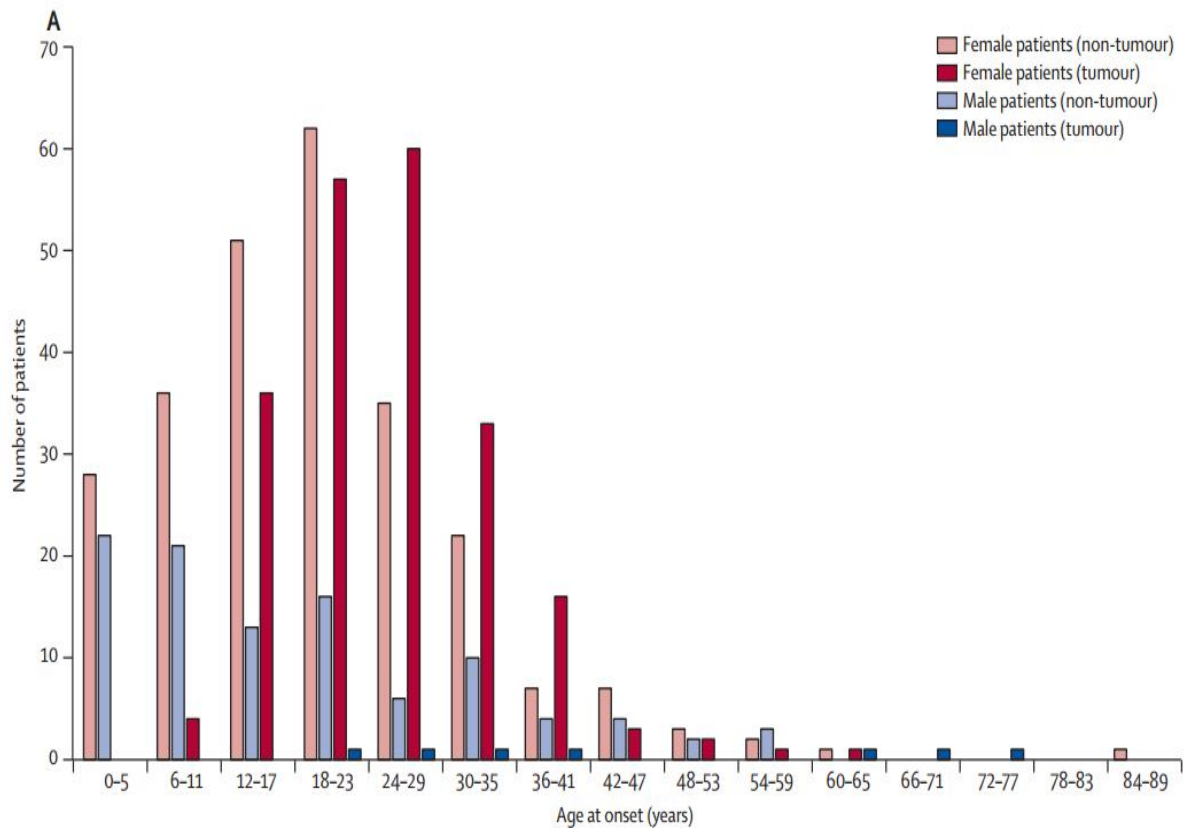


Figure 7: nombre de patients atteints d'encéphalite à ac anti R-NMDA en fonction de l'âge, sexe et présence ou absence de néoplasie sous-jacente. Elle montre que la majorité des patients sont des adultes jeunes de sexe féminin souvent porteurs d'une néoplasie associée. [3]

Aspects cliniques

C- Aspects cliniques

L'encéphalite auto-immune paranéoplasique à anticorps anti R-NMDA survient majoritairement chez les femmes, avec un pic de survenue entre la deuxième et la cinquième décennie. [2]

La présentation clinique est stéréotypée associant rapidement sur une à 4 semaines des symptômes psychiatriques, des crises convulsives, des mouvements anormaux amples de type choréiques ou de dyskinésies surtout localisées au niveau de la face et de la bouche, une dysautonomie et des troubles neurovégétatifs pouvant conduire à une hospitalisation en réanimation [2,3].

I- Prodromes :

Dans la majorité des cas, la présentation neuropsychiatrique est souvent précédée, dans 15 jours, de prodromes pouvant faire évoquer un épisode viral avec des céphalées, des nausées, des vomissements, une fièvre, une diarrhée ou des symptômes respiratoires des voies aériennes supérieures non spécifiques [2]. Ainsi, dans l'étude de Dalmau et al, 72% patients ont présenté des prodromes sous forme d'un tableau grippal non spécifique (voir tableau5) [2, 11,19]. Aussi dans l'étude de Taiwan, des prodromes survenant 2 semaines avant l'hospitalisation ont été rapportés chez 66.7% des patients (voir tableau6) [15]. Cependant, uniquement 48% des enfants avaient des prodromes dans Florance et al. [17]. Dans une étude comparant la présentation clinique entre les adultes et les patients âgés, Titulaer et al. montrent que les manifestations prodromiques sont moins fréquentes chez les derniers. En effet, seulement 26% des malades avec âge>44 ans ont présenté des prodromes vis-à-vis 54% des adultes (18-44 ans) qui ont été symptomatiques. [16] (voir figure 9)

Notre patiente a présenté deux semaines avant sa première hospitalisation des prodromes sous formes d'un tableau de gastroentérite avec des nausées, des vomissements, diarrhée avec une fièvre, alors qu'elle n'a pas manifesté de prodromes avant la deuxième hospitalisation.

II- Symptômes psychiatriques :

Les symptômes psychiatriques sont très fréquents et initient souvent la manifestation de la maladie, pour cela la majorité des patients se présentent initialement au psychiatre, ce qui est responsable souvent d'un retard diagnostique. En fait, dans l'étude de Dalmau et al., 77% des patients ont été vus d'abord par un psychiatre et juste 23% qui se sont présenté d'abord au neurologue (voir tableau5) [2,19,11].

Ces manifestations psychiatriques sont divers, se manifestant par une modification du comportement et par l'apparition de troubles anxieux, de symptômes déficitaires avec insomnie, repli sur soi, retrait social, perte de mémoire et de symptômes productifs avec hallucinations visuelles ou auditives et idées délirantes [2, 19, 11,17]. Le langage est généralement touché, avec différents symptômes dont les plus fréquents sont l'écholalie, la perte du mot, une jargonophasie ou un mutisme. L'évolution peut se faire de manière progressive vers un état catatonique comprenant des phases d'agitation. Chez les enfants, cette première phase se caractérise par une modification du comportement avec irritabilité, anxiété, insomnie, hyperactivité et parfois l'apparition de comportements sexualisés ou violents, avec une diminution du langage, voire un mutisme [11,17].

Ainsi, dans l'étude de Jainn-Jim Lin et al., 91.6% des cas ont présenté des symptômes psychiatriques, avec trouble de l'humeur, du comportement y compris agitation, labilité de l'humeur et le comportement bizarre, et 66.7% avaient des hallucinations audiovisuelles (voir tableau6) [15]. Aussi cette fréquence des symptômes psychiatriques se majore dans la population pédiatrique, dans l'étude de Florance et al., 87.5% des enfants ont été hospitalisés pour des symptômes psychiatriques.

Dans la littérature, la présentation clinique de cette encéphalite diffère entre les adultes et les enfants. Elle est plus psychiatrique chez les adultes, car 65% des adultes se sont présentés avec des troubles psychiatriques, et plus neurologique chez les enfants chez qui les crises convulsives et les mouvements anormaux sont présents chez 50% des cas dans la récente étude de Titulaer et al. incluant 557 cas de différents âges. Ceci peut être expliqué par la difficulté de détecter ces troubles psychiatriques chez les jeunes enfants. [3](Voir figure8)

Au fil de notre revue de littérature, il paraît que l'encéphalite à ac anti R-NMDA se distingue cliniquement des autres encéphalites virales, par la prédominance des symptômes psychiatriques qui sont présents chez les 2/3 des patients, alors qu'ils sont présents uniquement chez $\leq 20\%$ des cas associés à une autre étiologie virale.[14] (voir tableau7)

Notre patiente a été peu atypique. En fait, les manifestations psychiatriques n'ont pas initié le tableau clinique et ne sont installées que 2 ans après la première hospitalisation où elle a présenté des troubles de comportements avec agitation et hétéro-agressivité, anxiété, insomnie, amnésie hippocampique, un délire mystico-religieux avec des

hallucinations auditives, retrait social et refus de s'alimenter. Pourtant, les troubles de langages étaient absents chez elle.

III- Crises convulsives :

Les crises convulsives sont extrêmement fréquentes entre 76% et 91.6% des cas selon des études. Elles sont le plus souvent généralisées, tonico-cloniques et plus rarement partielles. Des états de mal épileptiques sévères, convulsifs ou non, sont possibles [2,20]. Ainsi, dans l'étude de Taiwan, 91.6% ont présenté des crises convulsives souvent tonico-cloniques généralisées [15], 76% dans l'étude de Dalmau avec 45% des crises généralisées tonico-cloniques et 10% des partielles [19], et 77% dans l'étude de Florance [17,21] avec des convulsions à prédominance partielle ou complexe (voir tableau5-6).

Dans la littérature, les crises convulsives peuvent parfois initier le tableau clinique de la maladie surtout chez la population pédiatrique. Chez des enfants dont l'âge est inférieur à 12 ans, 50% avaient comme premières manifestations des crises convulsives avec des mouvements anormaux, dans l'étude Titulaer et al. [3], et deux patients ont présenté des convulsions au début de la maladie dans l'étude Taiwan [15].

Ces crises convulsives peuvent être réfractaires et difficiles à contrôler malgré l'administration de doses massives de barbituriques ou de propofol. La distinction entre crises convulsives et mouvements anormaux peut parfois être difficile. Cela a deux écueils majeurs, le premier est la méconnaissance des crises convulsives et l'absence d'utilisation de thérapeutiques anti-convulsivantes, le second est l'escalade thérapeutique inutile des traitements anticonvulsivants devant des mouvements anormaux pris par erreur pour des

manifestations convulsives [2]. Chez les jeunes enfants, les changements de comportements peuvent être difficiles à détecter car ils sont souvent présents avec des crises de colère, l'hyperactivité ou l'irritabilité [2,11]. Une vidéo électroencéphalographie peut être utilisée dans un but diagnostique et thérapeutique des crises convulsives ou de dyskinésie [15].

En comparaison avec les autres encéphalites virales, les crises convulsives sont fréquentes chez les patients atteints de l'encéphalite à ac anti R-NMDA puisque 69% de ces patients ont présenté ces crises vis-à-vis 20% chez les autres encéphalites dans l'étude de California Encephalitis Project [14] (voir tableau7).

Notre patiente n'a pas présenté de crises convulsives au cours de sa maladie.

IV- Mouvements anormaux :

Les mouvements anormaux sont aussi très fréquents au cours de l'encéphalite à ac anti R-NMDA. En effet, ils sont rencontrés dans près de 86% des cas dans l'étude de Dalmau [2,19,11], 84% pour celle de Florance [17] et 63% dans l'étude californie [14]. La fréquence des mouvements anormaux au cours de cette encéphalite dépasse celle observée au cours des autres encéphalites en particulier d'origine virale qui ne dépasse pas 20% des cas.[14]

Ces mouvements anormaux peuvent se présenter sous différents types. Les dyskinésies orofaciales sous forme de grimaces et des mouvements de mastication, sont les plus caractéristiques et sont présentes dans plus de la moitié des cas. Ainsi, dans l'étude de Dalmau, 55% des patients ont présenté des dyskinésies orofaciale et 100% dans celle de taiwan [2, 19,15].

Dans un peu moins de la moitié des cas, les patients présentent des mouvements choréïques amples des membres ou de l'abdomen, des mouvements balliques, des dystonies, une rigidité ou un opisthotonos [19,1]. On les retrouve dans 47% des cas dans l'étude de Dalmau et 58.3% dans Taiwan [19,15]. Dans certains cas, des mouvements stéréotypés répétés, mal classables, sont observés et peuvent persister pendant plusieurs heures ou jours [2]. (Voir tableau 5-6-7)

La présence de mouvements anormaux sévères peut parfois gêner la ventilation mécanique et nécessiter le recours à une sédation profonde, voire à la curarisation [2].

Chez notre patiente, des mouvements anormaux ont été observés au cours de la maladie sous forme de dyskinésie orofaciale.

V- Dysautonomie :

Le tableau dysautonomique est rarement au premier plan et doit toujours faire évoquer en premier lieu, devant un patient en réanimation, un état de choc. Ce tableau, cependant fréquent au cours de la maladie, peut comprendre une hypertension ou une hypotension, des troubles rythmiques avec une tachycardie ou une bradycardie nécessitant parfois la pose d'un pacemaker, une fièvre, une hypersalivation, une dysfonction érectile ou une incontinence urinaire et trouble de sommeil [1, 2,19]. En effet, dans l'étude Taiwan, 83.38% des patients ont présenté des troubles de rythme cardiaque, une instabilité tensionnelle avec hyper et/ou hypothermie et 50% des cas avaient des troubles de sommeil [15], et 69% des patients dans la série de Dalmau [19]. Dans la population pédiatrique, les signes de dysautonomie sont très fréquents, puisque dans l'étude de Florance

et al., 86% des enfants avaient une tachycardie, hypertension artérielle, hypo ou hyperthermie, et 25% avaient des troubles de sommeil et une énurésie[17,21].(Voir tableau 5-6)

En comparaison avec des encéphalites virales, il semble que ce tableau dysautonomique est spécifique à l'encéphalite à anticorps anti R-NMDA. Ainsi, dans l'étude California Encephalitis Project, 47% des cas de cette encéphalite ont présenté les signes dysautonomiques, alors qu'ils étaient absents dans les autres encéphalites [14]. (Voir tableau7)

Notre patiente n'a pas présenté de signes de dystautonomie au cours de sa maladie. En effet, elle a été normotendue et normocarde à rythme régulier sinusal, normothermique avec absence de trouble de sommeil.

VI- Hypoventilation alvéolaire centrale :

Au cours de l'évolution de la maladie apparaît fréquemment une hypoventilation alvéolaire d'origine centrale pouvant nécessiter le recours à la ventilation mécanique invasive, que les patients présentent ou non un coma [2]. Cette fréquence est plus majoritaire chez les adultes que chez les enfants [3] (voir figure 8). Ainsi, 66.7% des patients ont présenté une hypoventilation centrale avec intubation de quatre patients pour des critères respiratoires dans l'étude de Taiwan, et 66% des cas dans l'étude de Dalmau [15,19]. (Voir tableau5-6)

Le délai médian de ventilation mécanique serait de huit semaines (2–40 semaines) [2,19].

Notre patiente n'avait pas de signes d'hypoventilation. En fait, elle a été eupneique au repos et sature à 100% à l'air ambiant.

Au fil de notre revue de littérature, l'encéphalite à anticorps anti R-NMDA peut avoir d'autres manifestations cliniques que celles sus-citées, rarement observées, comme une ataxie cérébelleuse, une hémiparésie, ophtalmoplégie responsable de troubles visuels et autres ... (voir figure8). [3]

Notre malade a présenté au cours de sa première hospitalisation, des troubles visuels avec une parésie de III et VI paires crâniennes et une ataxie cérébelleuse au cours de la deuxième.

L'évolution de la maladie est souvent marquée par l'apparition d'un ensemble de signes qui s'ajoute au symptôme initial surtout dans les 4 premières semaines de l'apparition de la première manifestation, pouvant aggraver l'état des patients et induire leur hospitalisation dans un service de réanimation[3,16]. Pendant le premier mois de la maladie, 498 (87%) de 571 patients ont développé plus de 4 symptômes et uniquement 6 (1%) patients avaient un seul symptôme et la majorité entre eux ont bénéficié d'un séjour en réanimation, reflétant la sévérité de la maladie [3] (voir figure8).dans l'étude de Maarten et al., 87% des patients ont développé ≥ 4 des symptômes typiques de la maladie et plus de 74% des patients avaient des manifestations sévères nécessitant leur transfert aux unités de soins intensifs (voir figure 9) [16].

Tableau5 : Présentation clinique des encéphalites à anticorps anti-R-NMDA adaptée des travaux de Dalmau et al. incluant 100 patients. [2, 11,19]

	Patients (n = 100)
Sexe féminin	91 %
Âge médian	23 [5–76]
<i>Prodromes</i> (céphalées, fébricule, tableau grippal non spécifique)	72 %
Symptômes psychiatriques ou neuropsychiatriques	100 %
Vus d'abord par un psychiatre	77 %
Vus d'abord par un neurologue	23 %
Crises convulsives	
De tout type	76 %
Généralisées tonico-cloniques	45 %
Partielles complexes	10 %
Autres	30 %
Mouvements anormaux et dyskinésies	
De tout type	86 %
Orofaciaux	55 %
Mouvements choréoathétosiques, mouvements complexes des membres, de l'abdomen et du pelvis	47 %
Posture anormale (dystonie, extension), rigidité musculaire, hypertonie	47 %
Autres	25 %
Dysautonomie	69 %
Hypoventilation centrale	66 %

Tableau 6 : résumant les caractéristiques cliniques des 12 patients avec des anticorps anti-récepteurs NMDA encéphalite à Taiwan [15]

Characteristic	Children (n = 6)	Adults (n = 6)	Total (n = 12) (%)
Prodromal symptoms			7 (58.3)
Fever	2	3	5 (41.7)
Headache and/or dizziness	1	2	3 (25)
Upper respiratory symptoms	2	1	3 (25)
Nausea and/or vomiting	1	1	2 (16.6)
Initial symptoms			
Psychiatric symptoms	4	6	10 (83.3)
Neurological symptoms	2	0	2 (16.6)
Symptom presentation			
Psychiatric symptoms			
Mood, behavior, or personality changes	6	5	11 (91.6)
Hallucination (visual or auditory)	4	4	8 (66.7)
Neurological symptoms			
Seizures	5	6	11 (91.6)
Decreased consciousness	4	4	8 (66.7)
Speech reduction or mutism	3	4	7 (58.3)
Movement abnormalities			
Orofacial dyskinesia	6	6	12 (100)
Dystonic postures	2	5	7 (58.3)
Autonomic dysfunction and hypoventilation			
Cardiac dysrhythmias, unstable blood pressure, and hyperthermia and/or hypothermia	4	6	10 (83.3)
Central hypoventilation	4	4	8 (66.7)
Sleep dysfunction	3	3	6 (50)

Abbreviations:
 NMDA = N-methyl-D-aspartate
 NS = Not significant

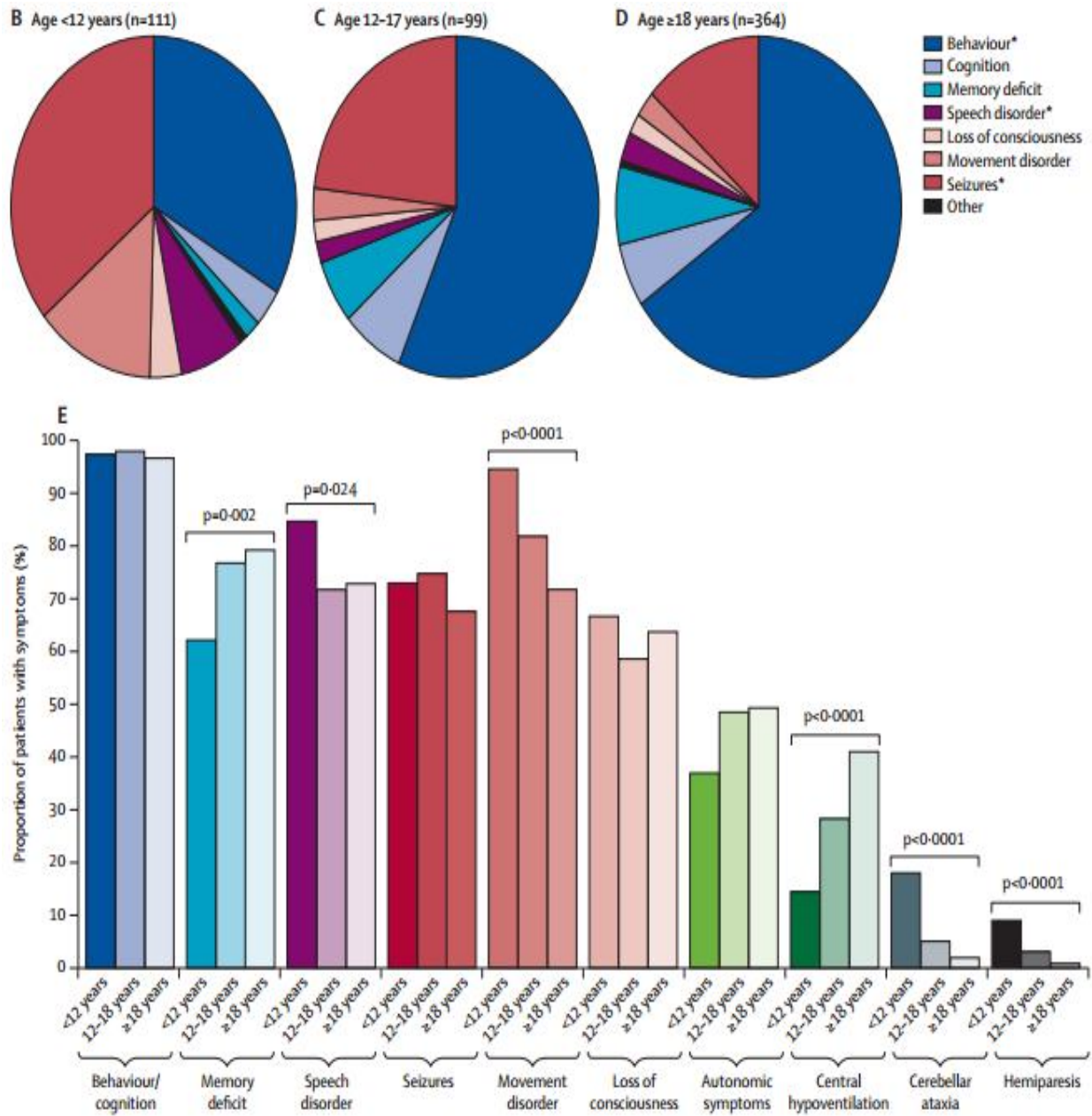
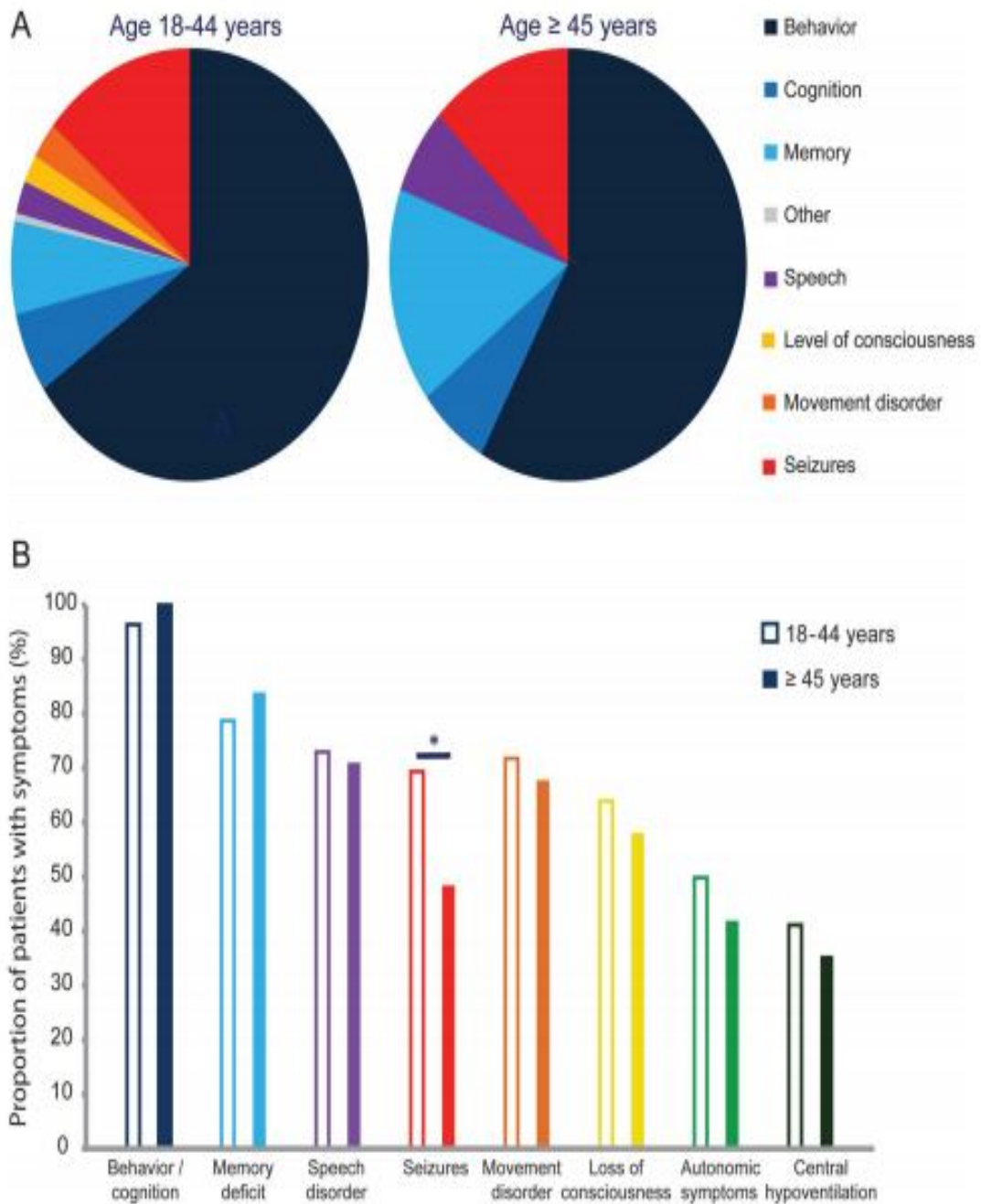


Figure 8 : information démographique, la distribution par âge de symptôme initial, et symptômes cumulatifs au cours du premier mois de la maladie. B, C et D : symptôme au début de la maladie selon l'âge des patients. E : Répartition par âge des symptômes cumulatifs pendant le premier mois de la maladie. [3]



(A) First symptom (age 18-44 = 338, and age ≥45 = 31). The frequency of memory dysfunction shows a trend: $p = 0.075$.
 (B) Cumulative symptoms during the first month of the disease. For each color, the left column refers to patients 18-44 years ($n = 333$), and the right solid column to patients ≥45 years ($n = 31$). * $p = 0.026$.

Figure 9 : Les symptômes cliniques chez les adultes par distribution d'âge (18 à 44 et 45 années) au début (A) et au cours du premier mois de la maladie (B) [16]

Tableau7 : caractéristiques cliniques de l'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA et d'autres encéphalites virales dans l'étude California Encephalitis Project.[14]

	Anti-NMDAR (n = 32)	Enterovirus (n = 30)	HSV-1 (n = 7)	VZV (n = 5)	WNV (n = 5)
Demographics					
Age, median, years	12.5 (range 2–28)	8.5 (range 0–22)	11 (range 1–25)	11 (range 5–17)	7 (range 4–20)
Gender					
Female, no. (%)	24 (75%)	11 (37%)	4 (57%)	3 (60%)	1 (20%)
Ethnicity					
White, Hispanic, no. (%)	15 (47%)	16 (53%)	1 (14%)	1 (20%)	1 (20%)
White, non-Hispanic, no. (%)	2 (6%)	4 (13%)	1 (14%)	2 (40%)	1 (20%)
Black, no. (%)	4 (13%)	4 (13%)	2 (29%)	0 (0%)	1 (20%)
Asian/Pacific Islander, no. (%)	10 (31%)	1 (3%)	2 (29%)	0 (0%)	0 (0%)
Other/unknown, no. (%)	1 (3%)	5 (17%)	1 (14%)	2 (40%)	2 (40%)
Clinical Findings					
Neurologic Symptoms					
Movement disorder, no. (%)	20 (63%)	2 (7%)	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)
Aphasia, no. (%)	23 (72%)	3 (10%)	2 (29%)	2 (40%)	1 (20%)
Ataxia, no. (%)	14 (44%)	6 (20%)	1 (14%)	3 (60%)	2 (40%)
Stiff neck, no. (%)	2 (6%)	8 (27%)	2 (29%)	0 (0%)	3 (60%)
Autonomic instability, no. (%)	15 (47%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Cranial nerve abnormality, no. (%)	3 (9%)	2 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (40%)
Psychiatric Symptoms					
Hallucinations, no. (%)	21 (66%)	3 (10%)	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)
Psychosis, no. (%)	19 (59%)	1 (3%)	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)
Irritability, no. (%)	24 (75%)	6 (20%)	2 (29%)	2 (40%)	2 (40%)
General Symptoms					
Fever, no. (%)	18 (56%)	18 (60%)	4 (57%)	4 (80%)	5 (100%)
GI, no. (%)	9 (28%)	11 (37%)	3 (43%)	4 (80%)	0 (0%)
URI, no. (%)	6 (19%)	8 (27%)	1 (14%)	1 (20%)	0 (0%)
Rash, no. (%)	7 (22%)	2 (7%)	1 (14%)	3 (60%)	0 (0%)
Severe headache, no. (%)	12 (38%)	15 (50%)	2 (29%)	4 (80%)	3 (60%)
Intubation, no. (%)	13 (41%)	7 (23%)	1 (14%)	1 (20%)	2 (40%)
ICU admission, no. (%)	17 (53%)	13 (43%)	6 (86%)	1 (20%)	3 (60%)
Seizures, no. (%)	22 (69%)	14 (47%)	2 (29%)	1 (20%)	1 (20%)
Coma, no. (%)	4 (13%)	3 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)
Died, no. (%)	1 (3%)	2 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Abréviations : GI : gastrointestinal, HSV-1 : herpès simplex virus-1, ICU : intensive care unite, URI : upper respiratory infection, VZV : Varicelle-Zoster Virus, WNV : West Nile Virus

Aspects paracliniques

D- Aspects paracliniques

Devant un tableau clinique initial d'encéphalite ou de méningo-encéphalite, une ponction lombaire, un électroencéphalogramme (EEG), une tomodensitométrie (TDM) ou une imagerie par résonance magnétique (IRM) sont souvent réalisés avant même d'évoquer précisément le diagnostic. Les résultats pouvant être attendus de ces examens au cours de la maladie sont donnés dans le tableau 10 [2,11].

I- Aspects biologiques :

1- Anomalies non spécifiques du liquide céphalorachidien :

Au cours de l'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA, le LCR est anormal chez la majorité des patients au diagnostic, de façon discrète et non spécifique. En fait, l'étude du LCR des patients avant le début de traitement spécifique, a montré des modifications cytologiques et biochimiques, variable d'un patient à autre, contrastant une réaction inflammatoire au niveau du système nerveux central avec une pléiocytose lymphocytaire, une hyperproteinorachie, bandes oligoclonales des gammaglobulines et une normoglycorachie, sans cause identifiée.

Dans l'étude de Dalmau, le LCR était anormal chez 80% des patients, avec une pleiocytose lymphocytaire chez tous les malades (9-219 cellules/mm³, médiane = 24 cellules/mm³), 58.3% des cas avaient une hyperproteinorachie de 0.56-1.29g/l et une médiane de 0.67g/l avec bande oligoclonale des gammaglobulines chez 60% et la glycorachie était normale chez tous les malades. Pourtant, les tests diagnostiques sérologiques et du LCR des infections virales, bactériennes, fongiques, vascularites auto-immunes, thyroïdite auto-

immune, VGKC, marqueurs tumoraux, étaient négatifs ou normaux chez tous les patients. [2,11] (voir tableau 8)

Dans une étude incluant 100 patients, le LCR était anormal chez 95% des cas, dont 91% ont une pléiocytose lymphocytaire 5-480 cellules/mm³ et une médiane de 32 cellules/mm³, la protéinorachie est élevée chez 32% (0.49-2.13g/l, médiane = 0.67 g/l) et une bande oligoclonale a été retrouvée chez 26 cas parmi 39 patients, la glycorachie est normale chez tous les malades.[19] (voir tableau8)

Aussi, dans l'étude de Taiwan, tous les malades ont présenté des anomalies du LCR avec des globules blancs entre 0-123 cellules/mm³ à prédominance lymphocytaire (2-100%), une hyperprotéinorachie entre 0.21-2.8 g/l avec normoglycorachie [15]. (Voir tableau8)

Au fil de notre revue de la littérature, il paraît que les valeurs médianes des anomalies du LCR observées au cours de l'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA est inférieures à celles des encéphalites virales qui constituent l'étiologie la plus fréquente des encéphalites. Ainsi, dans l'étude CEP, la valeur médiane de la pleiocytose de notre encéphalite est de 23 GB/mm³, contrairement aux médianes de 70 cellules/mm³, 78 cellules/mm³, 189 cellules/mm³ et 167 cellules/mm³ des encéphalites à entérovirus, HSV-1, VNO et ZVZ respectivement. Aussi, la protéinorachie moyenne était significativement plus faible dans cette encéphalite avec une valeur de 0.24 g/l comparée à 0.34 g/l, 0.52 g/l et 0.69 g/l dans celles à entérovirus, HSV-1 et VZV respectivement. Cependant, la glycorachie était dans la fourchette normale et n'a montré aucune différence significative entre ces encéphalites [14]. (voir tableau9)

Dans notre cas, le LCR est d'aspect cyto-biochimique normal au moment du diagnostic.

Tableau8 : résultats comparatifs des anomalies du LCR des malades d'encéphalites à anticorps anti-R-NMDA obtenus au cours de 3 études

Anomalie Etude	LCR	lymphocytes		protéinorachie		Bande oligoclonale
		%	VM	%	VM	
Dalmau P=419	80%	100%	24 cel/mm ³	58.3%	0.67g/l	60%
Immuno P=100	95%	91%	32 cel/mm ³	32%	0.67g/l	26/39 p
Taiwan P=12	100%	100%	0-123 cel/mm ³	100%	0.21-2.8 g/l	-

Abréviations : P : nombre de patients inclus ; cel/mm³ : cellules/mm³ ; VM : valeur médiane

Tableau9 : comparaison des valeurs médianes des anomalies du LCR observées au cours de l'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA à celles des encéphalites virales à entérovirus, HSV-1, VZV et WNV [5]

	AntiNMDA n=32	Entérovirus n=30	HSV-1 n=7	VZV n=5	WNV n=5
GB cel/mm ³	23(0-252)	70(1-2655)	78(3-540)	167(43-705)	189(17-645)
Pro g/l	24(10-67)	34 (10-131)	34(10-131)	70(30-119)	65(48-179)
Gly g/l	64(35-92)	64(42-122)	55(34-79)	56(40-58)	59(39-63)

Abréviations : GB= Globules blancs ; cel/mm³= cellules/mm³ ; Pro= protéinorachie ; gly= glycorachie ; HSV-1 = Herpes Simplex Virus-1 ; VZV= Varicelle Zona Virus ; WNV= West Nile Virus

2- Mise en évidence des anticorps anti-R-NMDA :

La détection des anticorps anti-R-NMDA dans le sérum et/ou le LCR des personnes dont les symptômes cliniques et les données paracliniques correspondent à cette encéphalite, permet de poser le diagnostic certain de la maladie. Ce test se fait uniquement dans des laboratoires spécialisés, auxquels la plupart des institutions envoient des échantillons pour compléter les tests diagnostiques de l'encéphalite, cela peut prendre plusieurs jours responsable d'un retard diagnostique [2,35].

Cette recherche immunohistochimique se fait en deux temps : une première étape d'immunofluorescence sur coupe de cerveau de rat où il est possible de mettre en évidence l'existence d'un anticorps dans le LCR ou le sérum du patient capable de se fixer sur les coupes de cerveau de rat, et une seconde étape spécifique (Cell Based Assay) utilisant des cellules HEK293 transfectées par gènes du récepteur NMDA, surexprimant ainsi les R-NMDA (hétéromères NR1/NR2B), grâce à laquelle il est possible de démontrer la spécificité des anticorps pour le R-NMDA. Le test est considéré positif si trois essais sont positifs. La titration de ces anticorps se fait par test ELISA [2, 19,35]. (Voir figure10)

La recherche de ces anticorps dans le LCR est plus sensible que le sérum. En fait, elle est positive à 100% dans le LCR des malades et uniquement à 85% dans leur sérum. Par conséquent, il est obligatoire de réaliser ce test sur un échantillon du LCR même si la recherche dans le sang est négative. [19](Voir figure11).

Il est à noter que les traitements immunomodulateurs, immunoglobulines intraveineuses ou la plasmaphérèse peuvent négativer les recherches d'anticorps dans le sang alors qu'ils sont toujours initialement présents dans le LCR [2,11]

La présence d'une tumeur sous-jacente est souvent accompagnée de titres élevés des anticorps anti-R-NMDA, comme le représente la figure 11. Ainsi, dans une étude comparant les titres des anticorps entre des patients avec et sans tumeurs sous-jacentes, ces titres varient dans la première catégorie entre 1/40 et 1/1280, et dans la deuxième catégorie entre 1/20 et 1/640. [22]

La titration des anticorps est nécessaire vu son importance pour le suivi des patients au cours et après le traitement et ainsi pour établir un pronostic de la maladie. En effet, les patients ayant des titres élevés des anticorps dans le LCR, ont présenté des manifestations plus graves de la maladie, et même après le traitement, les titres des anticorps sont restés stables et les résultats n'étaient pas souvent favorables, ce qui montre la relation claire entre les titres des anticorps et la gravité de la maladie [22].

La recherche de ces anticorps a été réalisée chez notre patiente uniquement au niveau du sang, et revenue positive. Pourtant, la titration des anticorps n'a pas été réalisée.

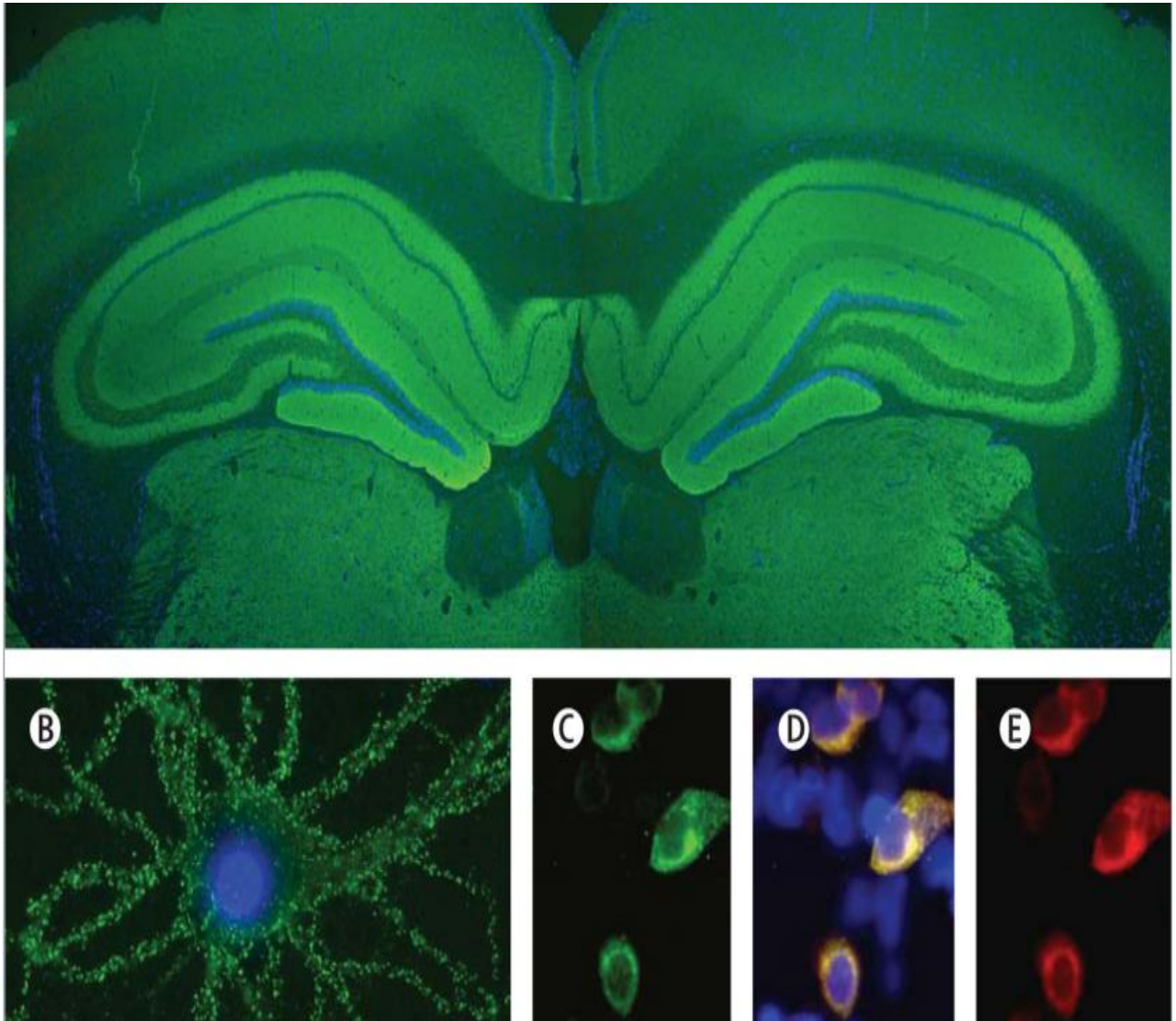


Figure 10 : Tests immunohistochimiques à la recherche des anticorps anti-NR1-NR2B dans le sérum et le LCR de tous les patients avec l'encéphalite à anticorps anti-récepteurs NMDA, a montré une réactivité immunologique identique dans trois essais différents. Section frontale du cerveau du rat incubé avec un échantillon de LCR (A) indique une forte réactivité principalement au niveau de l'hippocampe. Culture de neurones hippocampique non perméables de rat (B) incubés avec le même LCR montre une vaste surface cellulaire fixant les immunoglobulines. HEK293 cellules transfectées avec NR1 et NR2B (formant les hétéromères NR1-NR2B des récepteurs NMDA) montrent une forte réactivité avec le LCR des patients (C); cette réactivité co-localise (D) avec la réactivité des anticorps monoclonaux contre NR1 d'un lapin (E). Méthode d'immunofluorescence, noyaux de cellules illustré avec 4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI). A $\times 25$; B $\times 800$ huile lentille; C-E $\times 400$. [19]

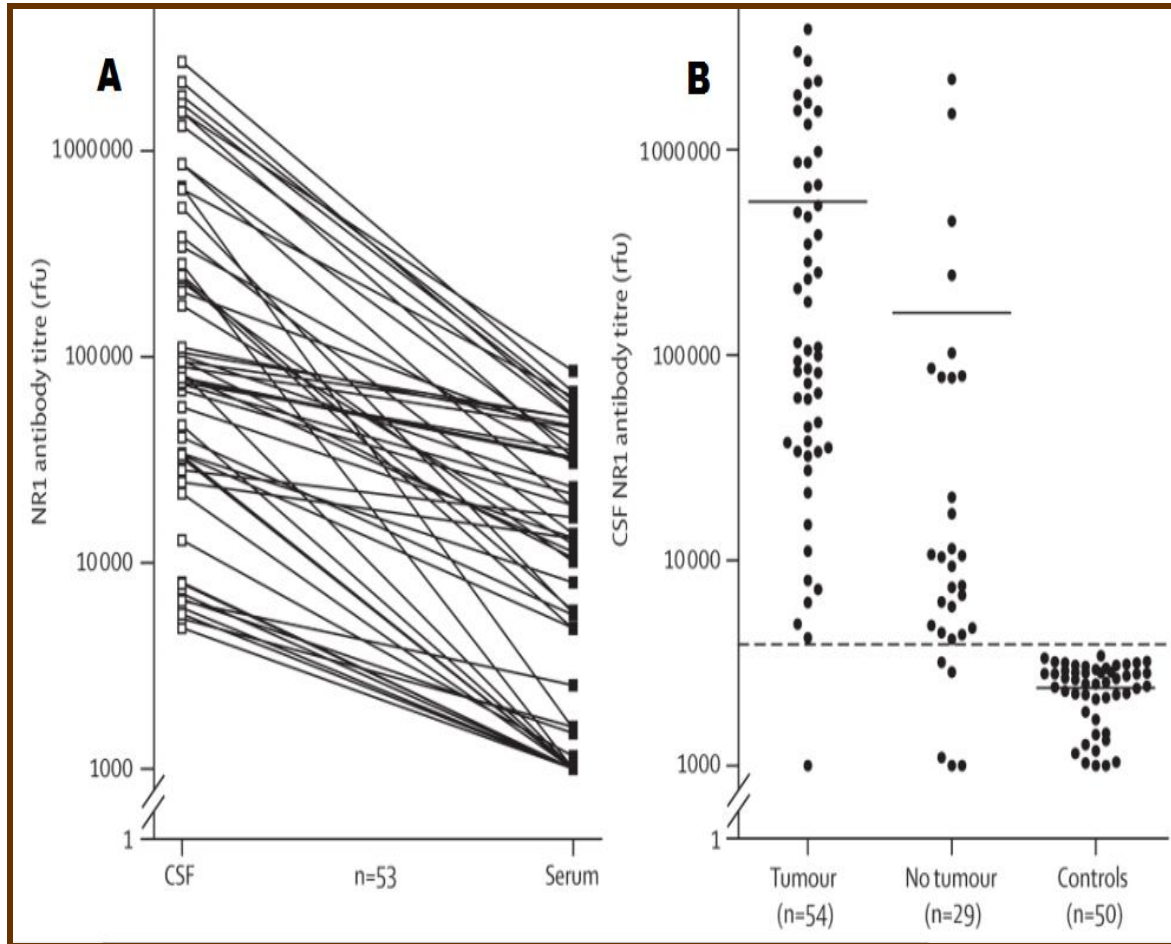


Figure 11 : Analyse des titres d'anticorps anti- NR1 de 53 patients avec encéphalite à anticorps anti-récepteurs NMDA, les titres d'anticorps étaient plus élevés dans le LCR que dans le sérum (A). Chez 83 patients avec anti-récepteurs NMDA l'encéphalite (54 avec la tumeur, 29 sans tumeur) et 50 contrôles (B), ceux avec tumeur avait plus titres que ceux sans tumeurs (Wilcoxon rank, $p < 0,0001$) et contrôles ($p < 0,0001$). Six patients (une avec tumeur, cinq sans tumeur) avaient une très faible lecture ELISA qui chevauchait avec le signal donné par contrôles négatifs. Ces six patients avaient de faibles titres d'anticorps; en revanche, les 50 contrôles ont été négatifs. Les lignes pleines indiquent la moyenne des titres de chaque groupe. La ligne pointillée indique trois SD au-dessus de la valeur moyenne donnée par signal de fond des contrôles négatifs. Les valeurs de A, B sont données en fluorescence relative unités (rfu) à partir du lecteur ELISA, et tracée dans une échelle logarithmique. Dalmau et al. Page 12 The Lancet Neurol. Auteur manuscrit; disponible dans PMC 2009 1 décembre. NIH-PA auteur manuscrit NIH-PA auteur Manuscrit. [19]

II- Imagerie :

1- IRM cérébrale :

L'IRM cérébrale est un examen paraclinique important, souvent réalisée au stade précoce de la maladie devant le tableau de l'encéphalite. Elle est souvent anormale avec une fréquence variable d'une série à autre. Elle a été anormale chez 55% des malades dans l'étude de Dalmau [19], dans 46% pour California Encephalitis Project [14], dans 40% pour Taiwan [4] et 33% pour Titulaer et al. [3].

Pourtant, les anomalies retrouvées sont souvent discrètes et aspécifiques [2]. Les anomalies les plus fréquemment retrouvées, avec une fréquence variable d'une étude à autre, sont des hypersignaux en séquence T2 ou en *fluid low attenuation inversion recovery* (FLAIR) au niveau des hippocampes, de la région frontobasale et insulaire, des noyaux gris centraux, du cortex cérébelleux, du tronc cérébral et de la moelle épinière parfois [2,11]. (Voir figure 13 et 12)

Ainsi, dans l'étude de Dalmau, 22 patients avaient des anomalies au niveau des parties médiales des lobes temporaux, 17 cas au niveau du cortex cérébral, 6 dans le cervelet et 6 dans le tronc cérébral (Voir tableau 10) [19]. Aussi, dans une étude incluant 12 patients, des anomalies ont été retrouvées chez 3 patients au niveau des lobes temporaux, du cortex frontal et pariétal chez 5 cas et au niveau médullaire chez un cas. [1]

En comparaison avec les autres encéphalites d'origine virale, la fréquence des anomalies observées sur l'IRM cérébrale dans l'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA est inférieure à celle des autres encéphalites. Dans l'étude *California Encephalitis Project*, les anomalies à l'IRM cérébrale ont été

détectées chez 46% des patients avec encéphalite anti NMDAR, alors qu'elle était anormale chez 100% des cas à HSV-1 et VZV et chez 60% des cas avec WNV. (Voir tableau11) [14]

Il est à noter que les anomalies observées peuvent être fugaces et variables d'une IRM à l'autre. (Voir figure14) [2,23, 24]

Notre IRM cérébro-médullaire a montré des anomalies en T2 et en FLAIR sous forme d'une plage lésionnelle diencéphalo-mésencéphalique et temporale gauche, intéressant la substance blanche sous-corticale temporale gauche, le noyau lenticulaire, le diencéphale, ainsi que le pédoncule cérébral gauche. D'autres anomalies de signal sont notées au niveau fronto-insulaire gauche et du pédoncule cérébelleux moyen gauche. L'injection de produit de contraste détermine des rehaussements nodulaires épars intéressant la région diencéphalo-mésencéphalique, la substance blanche temporale et fronto-insulaire du côté gauche. Il y a absence de lésions médullaires visibles.

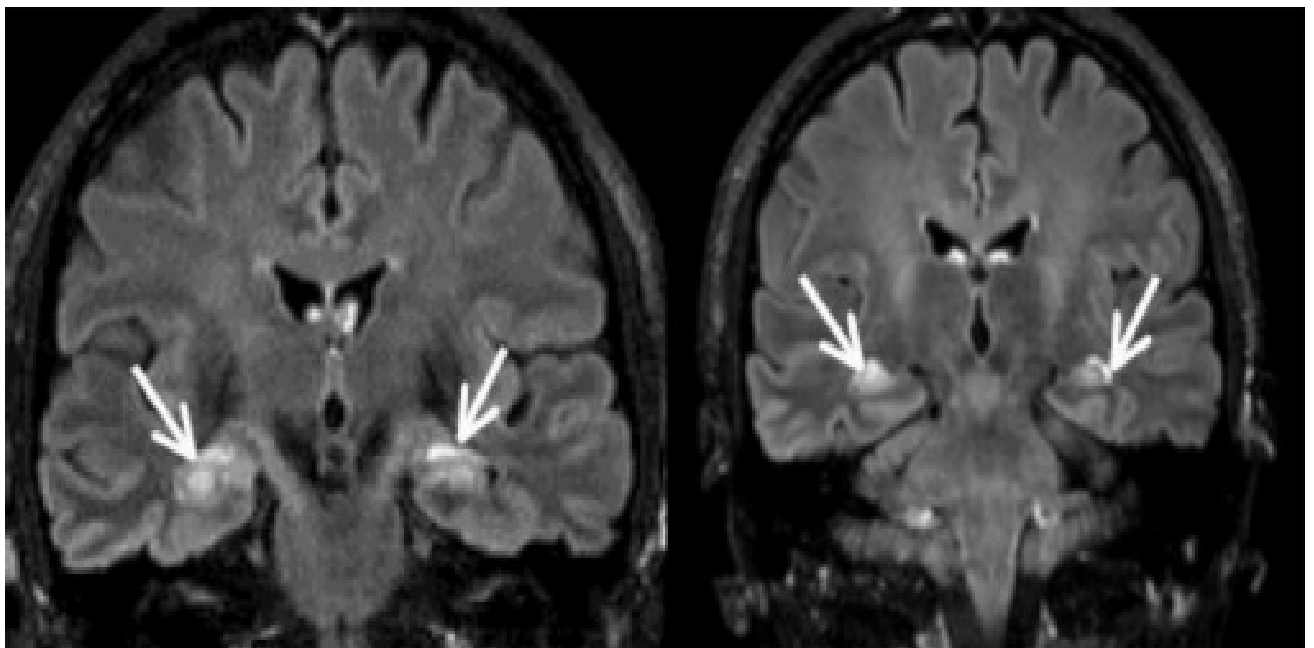


Figure12 : Encéphalite limbique: IRM pondérée en séquence Flair. Coupes coronales retrouvant des hypersignaux bitemporaux (flèches blanches) [25].

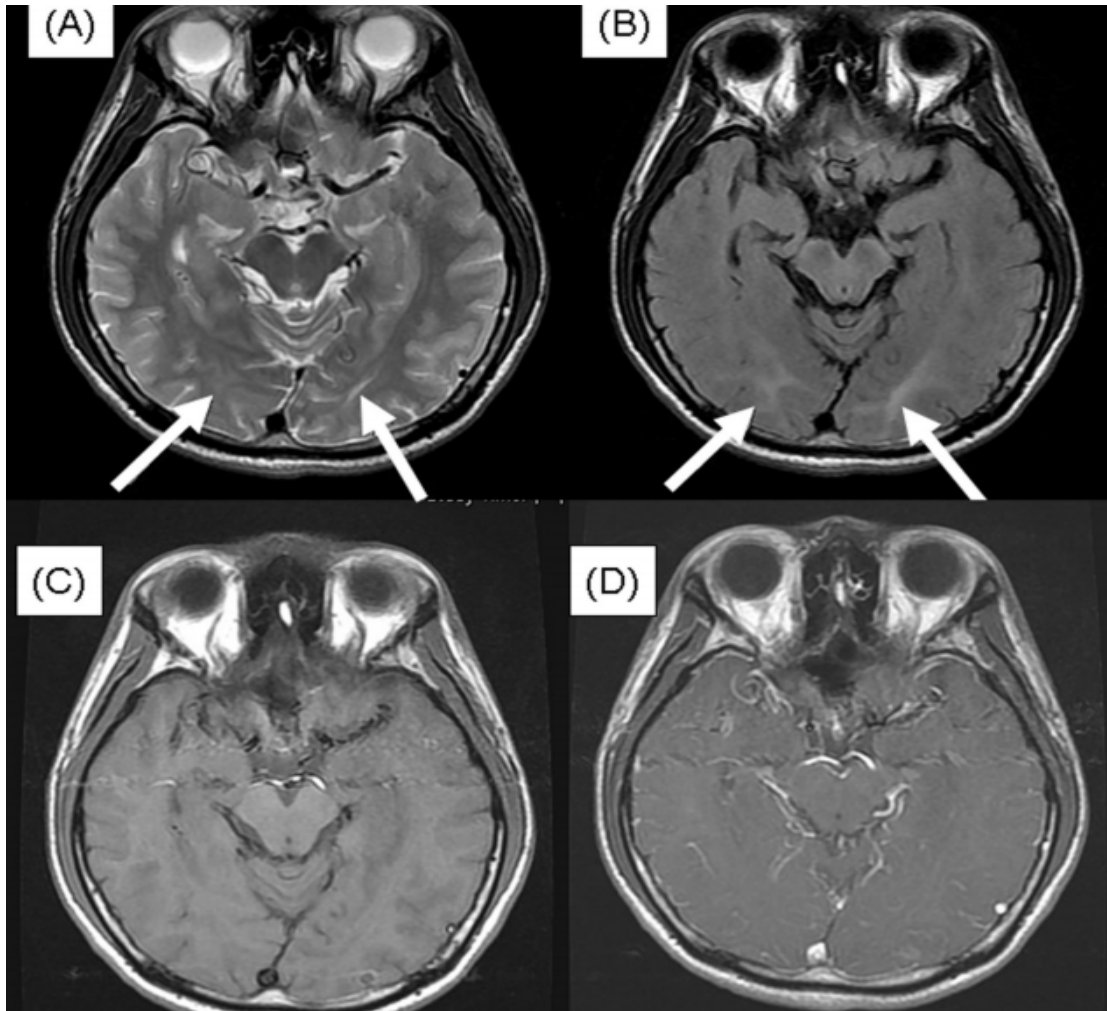


Figure13. l'imagerie par résonance magnétique cérébrale d'un patient de 20 ans de sexe masculin a révélé des lésions en hypersignal occipitales bilatérales au niveau de la substance blanche sur l'image pondérée en T2 (A) (flèche blanche) et en FLAIR (B) (flèche blanche), mais aucune anomalie significative sur les images pondérées en T1 sans et avec injection de gadolinium (C et D). [15]

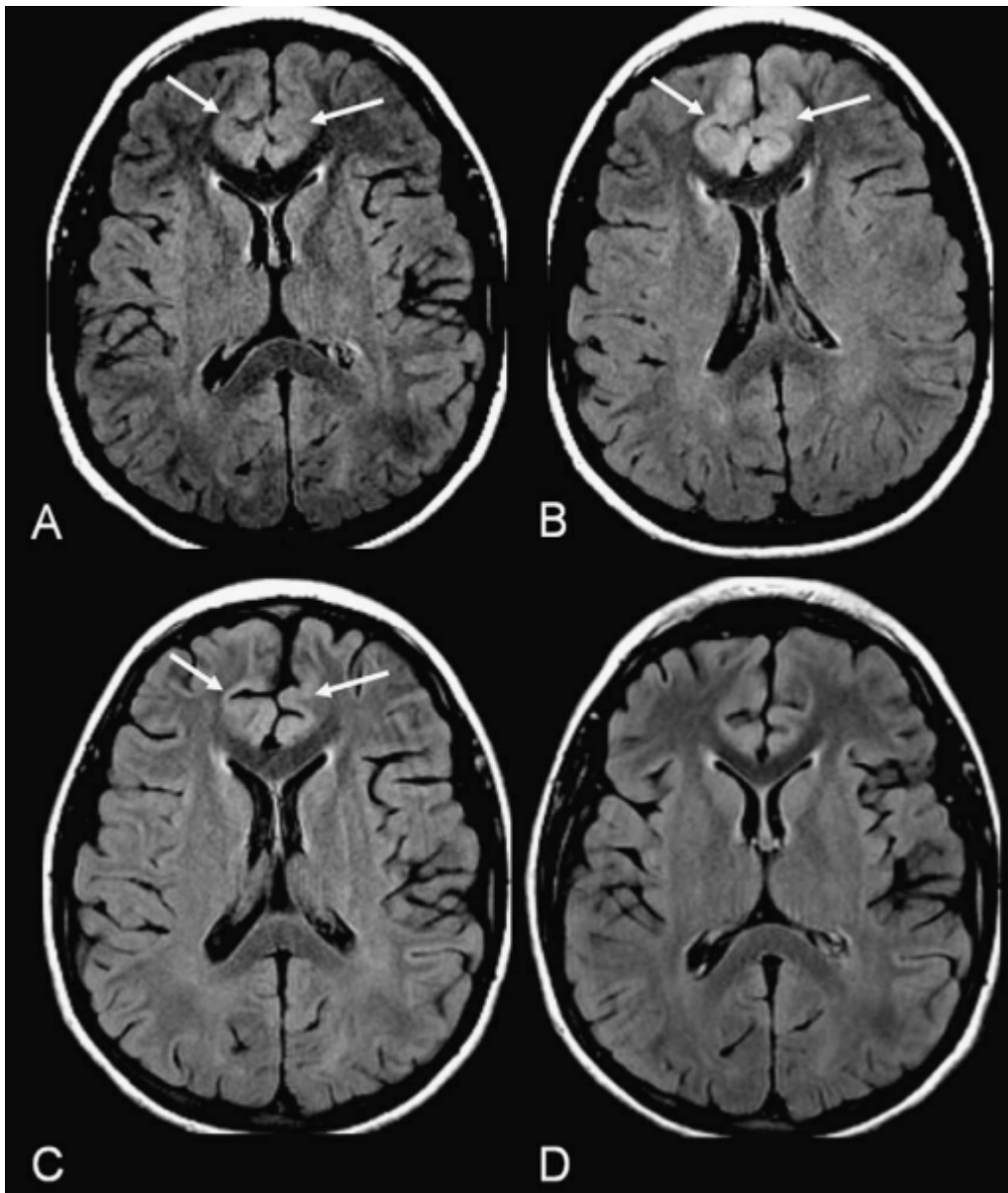


Figure14 : IRM cérébrale. Images Axial T2 FLAIR: (A) à la présentation initiale, (B) 3 jours après la présentation, (C) 20 jours après la présentation, (D) 88 jours après la présentation. Anomalies en hypersignal médianes inférieures corticales du lobe frontal de façon bilatérale a été observées lors de la présentation (A, flèches). Trois jours après, une augmentation du signal a été marquée (B, flèches), alors que aucune restriction de diffusion ou amélioration n'a été notée. A 20 jours après présentation, il est marqué résolution partielle du signal (C, flèches). À long terme de suivi (88 jours après la présentation) il existe une résolution complète des changements de signal (D).[24]

Tableau10 : Résultats des examens complémentaires au cours des encéphalites à anticorps anti-R-NMDA adaptés des travaux de Dalmau et al. [2] Une série de 419 patients, incluant ces 100 patients, a récemment été décrite. Cependant, la description clinique y est moins détaillée [11]

	Patients (n = 100)
Électroencéphalogramme	
Anormal	92 %
Activité ralentie (activité delta ou thêta généralisée ou prédominant dans les régions frontotemporales)	71 %
Activité épileptique	71 %
IRM cérébrale	
Anormale	55 %
Lobes temporaux	22 %
Cortex cérébral	17 %
Cervelet	6 %
Tronc cérébral	6 %
Noyaux gris de la base	5 %
Prises de contraste	14 %
Autres	8 %
Liquide céphalorachidien	
Anormal	95 %
Pléiocytose lymphocytaire	91 %
Protéïnorachie augmentée	32 %

Tableau11 : comparaison des anomalies d'IRM observées au cours d'encéphalites à anticorps anti-R-NMDA et autres encéphalites virales lors de California Encephalitis Project [14]

IRM	NMDA	Enterovirus	HSV-1	VZV	WNV
anormale	13/28 (46%)	8/20(40%)	6/6(100%)	3/3(100%)	3/5(60%)
Lobe temporal	4/28(14%)	1/20(5%)	6/6(10%)	0/3(0%)	0/5(0%)
Substance blanche	3/28(11%)	1/20(5%)	1/6(17%)	0/3(0%)	1/5(20%)

2- Tomographie par émission de positron- Fluorodésoxyglucose :

La tomoscintigraphie par émission de positrons (TEP), dénommée PET ou *PET scan* pour «*positron emission tomography*» en anglais, est une méthode d'imagerie médicale pratiquée par les spécialistes en médecine nucléaire qui permet de mesurer en trois dimensions une activité métabolique ou moléculaire d'un organe grâce aux émissions produites par les positons (*positrons* en anglais) issus d'un produit radioactif injecté au préalable comme le Fluorodésoxyglucose¹⁸ (fluorodesoxyglucose marqué au fluor 18) qui est un sucre semblable au glucose, rendu radioactif. C'est la radioactivité de cet atome de fluor particulier « accroché » au glucose qui permet sa détection par la caméra TEP. Pour vivre, fonctionner et se reproduire, les cellules ont besoin d'énergie sous forme de glucose, sucre assimilable par l'organisme. Plus l'activité des cellules est importante, plus leur consommation de glucose augmente et vice versa. Ainsi, la TEP permet de visualiser les activités du métabolisme des cellules : on parle d'imagerie fonctionnelle par opposition aux techniques d'imagerie dite structurelle comme celles basées sur les rayons X. il permet de déceler certaines pathologies qui se traduisent par une altération de la physiologie normale comme les cancers...

Le PET-scan pourrait apporter une aide au diagnostic de l'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA. En fait, le PET-Scan réalisé au cours de la maladie a mis en évidence un hypermétabolisme multifocal cortical et sous-cortical, au niveau fronto-temporo-pariétal, thalamus, cervelet et un hypométabolisme glucidique au niveau occipital et cérébelleux (voir tableau12, figure15) [26,27].

Les anomalies observées sont variables au cours de l'évolution de la maladie et du traitement et elles sont corrélées à sa sévérité clinique. Ainsi, les images de dysmétabolisme cérébral sont plus étendues chez les patients avec des manifestations cliniques sévères. (Voir figure16) [27]

Par ailleurs, le PET-Scan possède une bonne sensibilité pour détecter ces anomalies chez les patients pendant la phase présymptomatique. Ainsi, dans une étude petscann2, un PET-Scan a été réalisé chez un patient asymptomatique, ayant une tumeur testiculaire, a montré un hypermétabolisme temporal. Dix semaines après, il a développé des signes cliniques de la maladie. (Voir figure16 patient1)[27]

Cependant, Le PET-Scan n'a pas été réalisé chez notre cas.

Tableau12 : Anomalies caractéristiques sur 18F-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography (FDG-PET) chez des patients avec encéphalite à anticorps anti-R-NMDA [27]

PET characteristics	Number of patients	Patient#
Abnormalities	6/6	1–6
Hypermetabolism		
Unilateral temporal	4/6	1, 2, 5
Bilateral temporal	2/6	4, 6
Cerebellar	3/6	4, 5, 6
Frontolateral	3/6	2, 4, 6
Frontobasal	3/6	2, 3, 6
Hypometabolism		
Bioccipital	3/6	4, 5, 6

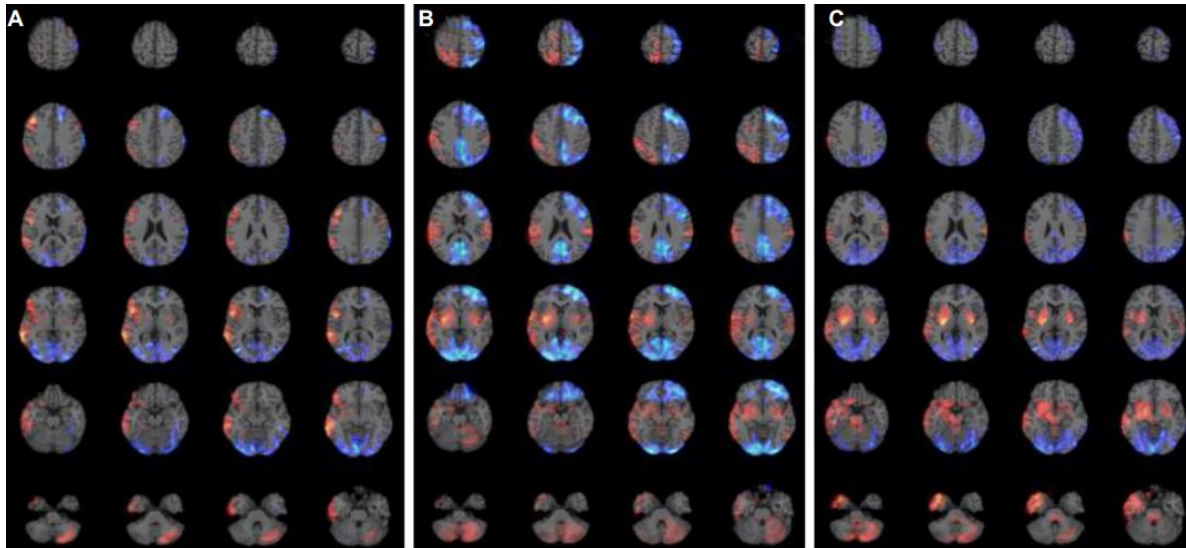


Figure 15 : Résultats de PET-scan de la phase aiguë chez trois patients atteints d'encéphalite anti-NMDAR. Augmentation du métabolisme est exprimée en couleur rouge et une diminution du métabolisme de couleur bleue.

- (A) Patient 1; augmentation du métabolisme dans les régions fronto-temporo-pariétale droite, y compris le cortex orbitofrontal droit, dans le cortex insulaire droite, dans les noyaux gris centraux bilatérale et dans le cervelet gauche. Diminution du métabolisme dans les régions occipitales bilatérales et dans la région frontale gauche.
- (B) Patient 2; augmentation du métabolisme dans les régions fronto-temporo-pariétale droite, y compris le cortex orbitofrontal droit, les ganglions de la base bilatérale, dans le cortex pariétal gauche, dans l'amygdale bilatérale, dans le cortex insulaire droite, dans le thalamus, et dans le cervelet de façon bilatérale. Diminution du métabolisme dans les zones occipitales bilatérales et dans les zones frontale et pariétale gauche.
- (C) Patient 3; augmentation du métabolisme dans les régions fronto-temporo-pariétale droite, y compris le cortex orbitofrontal droit, à ganglions de la base bilatérale, dans le cortex pariétal gauche, dans l'amygdale bilatérale, dans le cortex insulaire droite, dans le cervelet bilatérale, dans la thalamus, et dans le tronc cérébral . Diminution du métabolisme dans les régions occipitales bilatérales, dans la région frontale droite, et les zones pariétales bilatérales. [26]

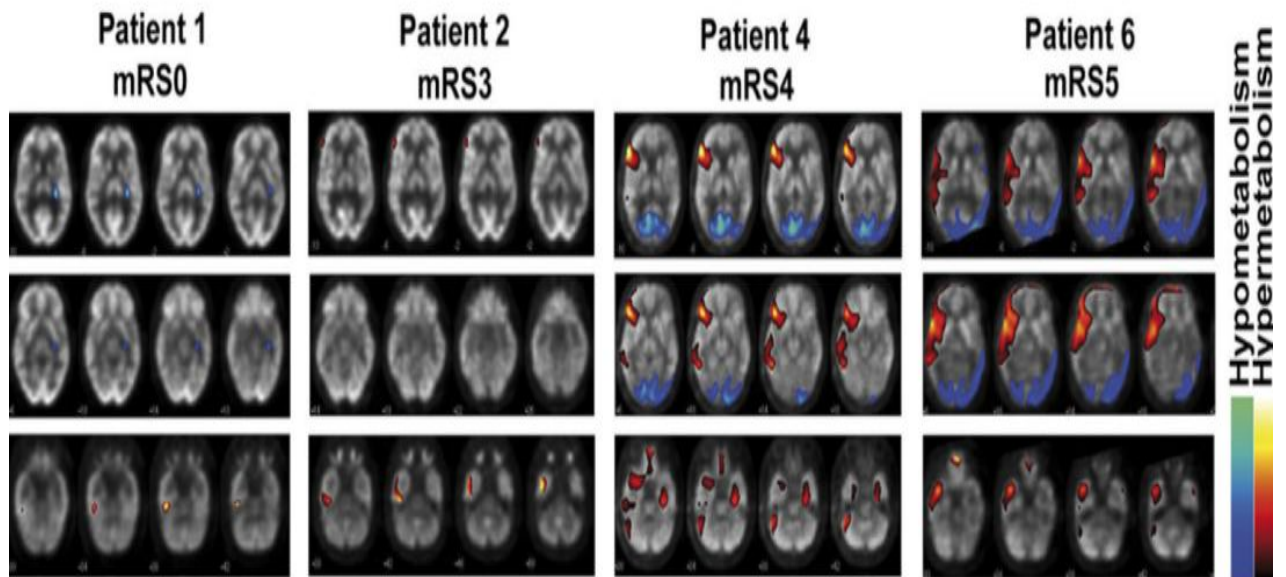


Figure 16: Des images représentatives de métabolisme anormal du glucose cérébral chez des patients avec encéphalite à anticorps anti-récepteur N-méthyl-D-aspartate détectée par 18F-fluoro-2-désoxy-D-glucose tomographie par émission de positons. Chez les patients avec sévérité clinique légère ou modérée (patients n ° 1 et n ° 2; mRS ≤ 3), il montre des hypersignaux temporaux et frontaux plus répandus et hypointensités occipitales chez les patients graves (patients n ° 4 et n ° 6; mRS > 3) sont observés. mRS, modifiée échelle de Rankin. [27]

III- Electroencéphalogramme: (EEG)

L'électroencéphalogramme est un examen important qui fait partie de l'arsenal diagnostique, souvent réalisé en première intention devant les manifestations cliniques de cette encéphalite. Il est anormal dans 90 % des cas [3]. Il montre principalement une activité ralentie avec des ondes thêta et delta focales, surtout fronto-temporales, ou diffuses ou une activité désorganisée (71% des cas) et parfois des signes comitialité (71% des cas) (voir figure17) [3,21]. En plus, l'EEG permet d'éliminer un état de mal larvé ou non convulsif, justifiant un traitement spécifique. [2,20]

L'étude de CEP, comparant les données de l'EEG entre deux cohortes, montre un taux élevé (88%) d'EEG anormaux chez les patients avec anticorps anti-R-NMDA versus un taux faible < 55% chez les sujets avec encéphalites virales, sans identification de signes discriminatifs entre ces deux entités [14].

Au fil de notre revue de littérature, il paraît que l'EEG peut aider à établir un pronostic pour le malade. En fait, dans l'étude de Giliaux et al., les patients avec un aspect d'ondes lentes focales ou hémisphériques à l'EEG, avaient un meilleur pronostic que ceux avec un ralentissement diffus de l'activité cérébrale. [21, 28]

Ainsi, en concordance avec la littérature, l'électro-encéphalogramme de notre cas a montré une activité de fond ralentie à gauche, avec enregistrement d'anomalies périodiques à périodicité courte et de bouffées d'ondes lentes rythmiques, ce qui est en faveur d'une souffrance hémisphérique gauche et activité rythmique évoquant une origine épileptique.

IV- La biopsie cérébrale :

Depuis notre revue de littérature, la biopsie cérébrale n'a pas de place dans le diagnostic. En effet, parmi 15 patients ayant subi une biopsie cérébrale, celle-ci ne retrouvait pas d'anomalie ou des anomalies non spécifiques sous formes d'infiltrats lymphocytaires périvasculaires principalement B, une très faible infiltration lymphocytaire T et une activation microgliale [2, 19,29]. Les données autopsiques sont similaires [2, 1,30]. (Voir figure18)

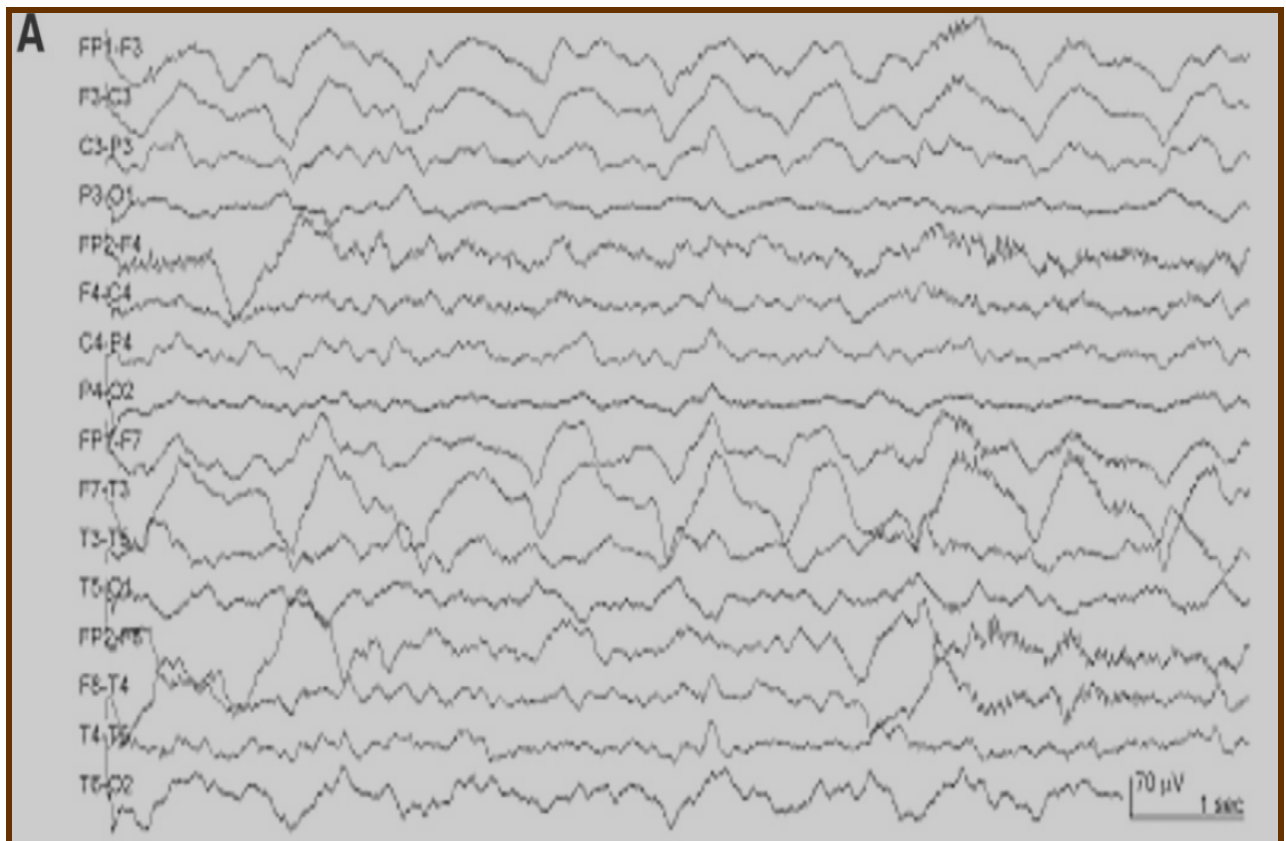


Figure17 : EEG d'une patiente avec anti-NMDAR qui montre un ralentissement delta qui est maximale dans la région temporelle. [31]

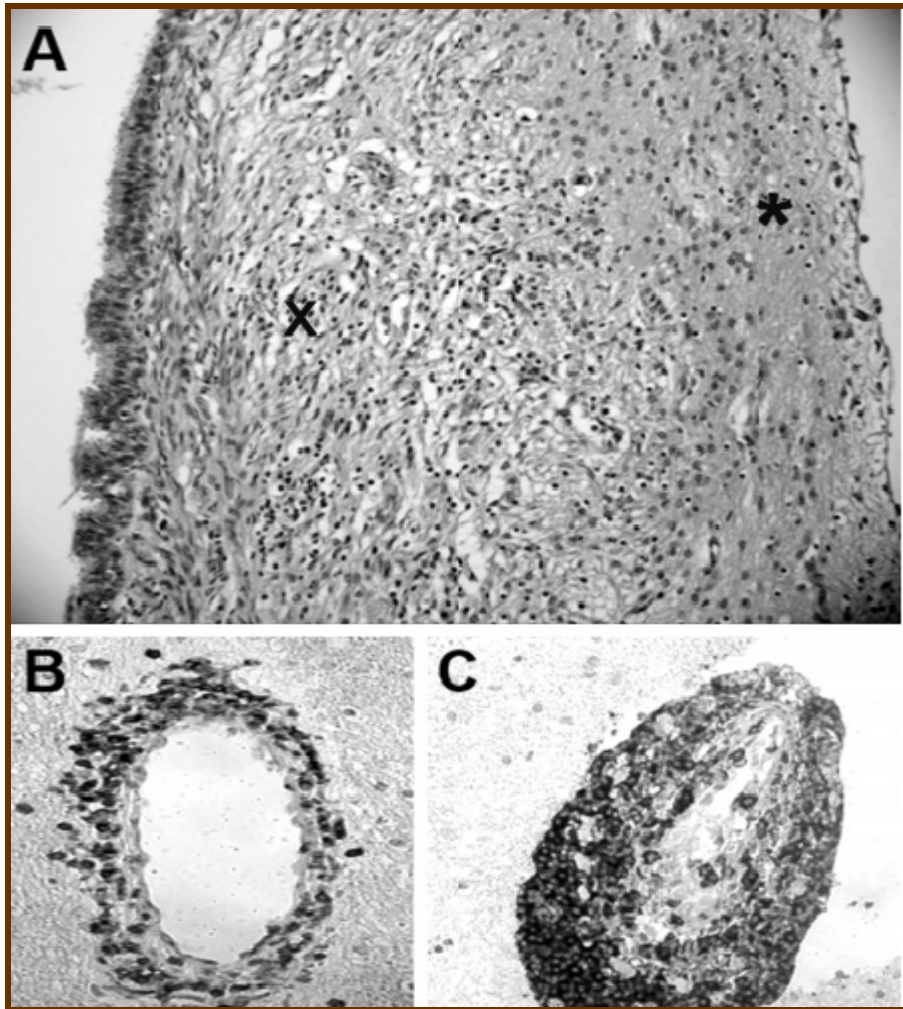


Figure18 : résultat d'autopsie d'une patiente ayant l'encéphalite à ac anti-R-NMDA associée à un tératome ovarien A : HES (grossissement $\times 20$). Tératome de la patiente comportant un composant du type cérébral (*) et un composant de type épithélium respiratoire (X) ; B et C : biopsie cérébrale de la patiente. Étude en immunohistochimie au moyen d'un anticorps anti-CD3 (B) et CD20 (C) (grossissement $\times 40$) révélé en immunoperoxydase. Il existe une accumulation de lymphocytes B autour des vaisseaux cérébraux accompagnée de quelques lymphocytes T. [32]

E- Diagnostic de la tumeur primitive

En raison de l'association fréquente à une tumeur et notamment à un tératome ovarien [2, 19,33], il est recommandé de réaliser un bilan d'extension à la recherche d'un syndrome tumoral avec une TDM thoraco-abdomino-pelvienne et une IRM pelvienne chez les femmes. L'échographie abdominale dont l'échographie par voie endovaginale, souvent réalisée, ne semble pas assez sensible. La probabilité de découverte d'une tumeur sous-jacente est dépendante de l'âge, du sexe. L'association à un tératome ovarien est la plus fréquente, notamment chez les femmes de plus de 18 ans, raison pour laquelle il est nécessaire de pratiquer une IRM pelvienne avant tout diagnostic d'encéphalite à anti-R-NMDA chez une femme. Seuls 5 % des hommes de plus de 18 ans ont une tumeur sous-jacente [2,11], ce qui impose, tout de même la recherche d'un cancer des testicules, du poumon ou d'un lymphome par une TDM thoraco-abdomino-pelvienne. La surveillance clinique et paraclinique nécessaire chez les patients ne présentant pas de tumeur au diagnostic reste discutée, mais différents experts proposent :

- chez la femme, un suivi clinique et radiologique pendant deux ans [15] ;
- chez l'homme pas de surveillance particulière compte tenu de la plus faible association [2,11]

Ainsi, une TDM thoraco-abdomino-pelvienne et une IRM pelvienne réalisées chez une patiente jeune avec une encéphalite à anticorps anti-R-NMDA ont révélé un tératome ovarien dont l'étude histologique a montré la présence de tissu nerveux au sein de la tumeur. [34] (voir figure19 et 20)

Chez notre patient une TDM thoraco-abdomino-pélvienne a été réalisée, n'a pas montré de néoplasie sous-jacent.

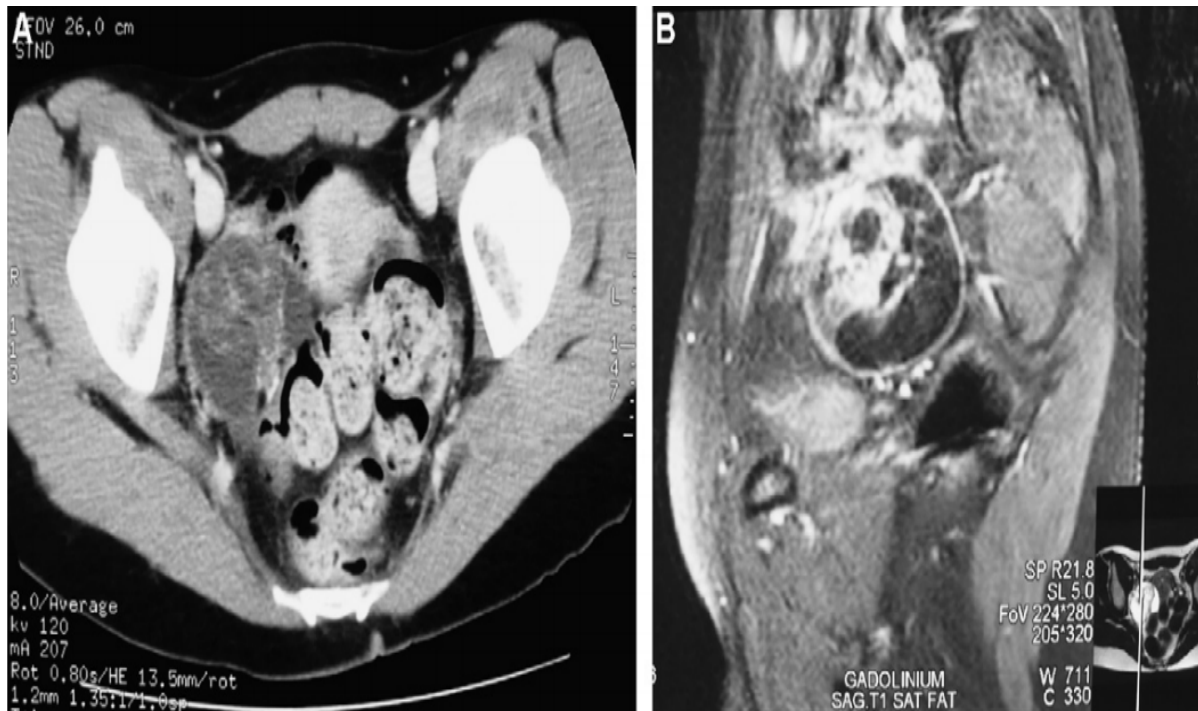


Figure 19: IRM. Tumeur annexielle droite abdominopelvienne hétérogène, kystique, avec prise de contraste. A : Scanner X pelvien avec injection de produit de contraste, coupe horizontale. B : IRM pelvienne séquence T1 avec saturation de graisse et injection de gadolinium, coupe sagittale. [34]

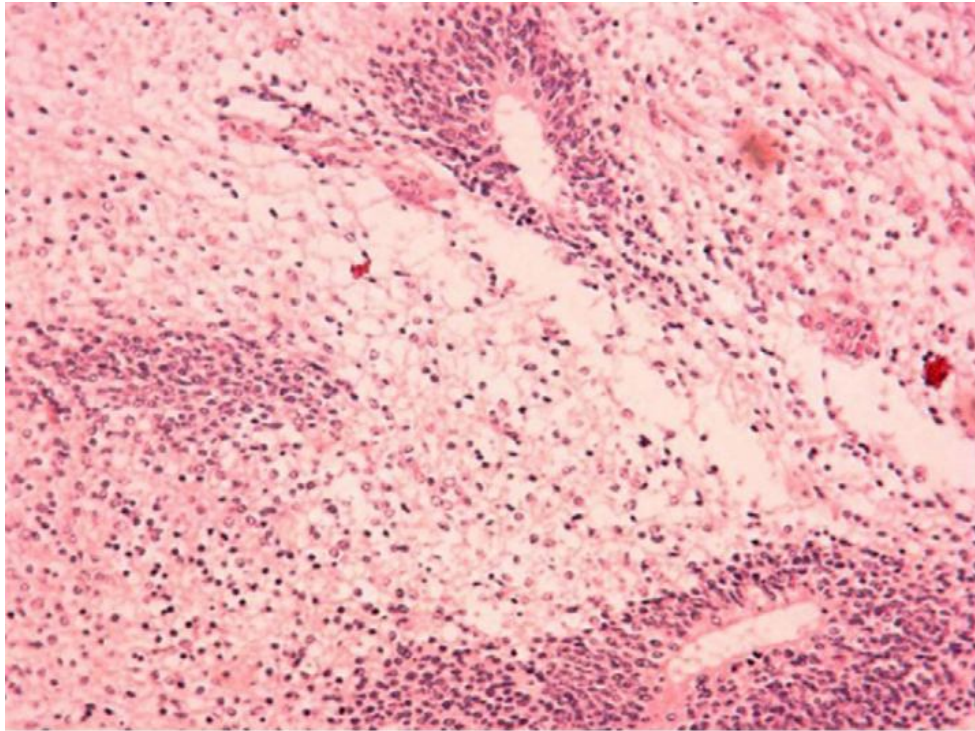


Figure20 : Anatompathologie. Coloration hématoxyline-éosine, grossissement*200. Tissu neuroépithélial avec composante immature sous la forme de tubes neuroépithéliaux marqués par les anticorps MAP et S100 et activité mitotique élevée. [34]

Diagnostiques différentiels

F- Diagnostics différentiels

Dans la mesure où les troubles psychiatriques et la présence de mouvements anormaux ne deviennent évidents que secondairement après avoir interrogé la famille, le tableau initial est souvent celui d'une encéphalite ou d'une méningoencéphalite. Il est ainsi nécessaire d'éliminer rapidement les causes infectieuses [2,13]. Vingt et un pour cent des cas de méningoencéphalites supposées infectieuses dans l'étude anglaise étaient finalement des encéphalites de causes auto-immunes [36]. Parmi celles-ci, l'ADEM est la cause la plus fréquente [37, 38,39]. D'autres encéphalites paranéoplasiques (Tableau 1) [40,41] ou auto-immunes (encéphalite d'Hashimoto, neurolupus, neurobehçet) peuvent être évoquées. Dans tous les cas, l'entrée dans une maladie psychiatrique doit rester un diagnostic d'exclusion. La présence d'anomalies du LCR ou de l'IRM rendent impossible l'existence d'une maladie primitivement psychiatrique. [2]

I- Méningo-encéphalites infectieuses : [65]

Dans le cadre de l'urgence devant le tableau de la méningo-encéphalite, il est nécessaire d'éliminer les causes infectieuses qui constituent une urgence thérapeutique, car le pronostic est amélioré si le traitement est instauré précocement. [2]

Elles se manifestent cliniquement par l'association d'un syndrome méningé et encéphalitique. Le syndrome méningé associe de façon inconstante la triade de céphalées en casque, vomissements en jet et la raideur de la nuque. [63] Selon la littérature, il n'est pas rapporté chez les patients avec encéphalite à anticorps anti-R-NMDA.[1,2]

Les symptômes encéphalitiques ressemblent à celle de notre encéphalite auto-immune, avec des troubles de conscience, allant de simples troubles de vigilance au coma profond, des crises convulsives focalisées ou généralisées, parfois un état de mal épileptique, des signes de focalisation : mono- ou hémiplégie, paralysie des nerfs crâniens, mouvements anormaux (tremblement, myoclonies), des troubles du comportement et des troubles neurovégétatifs : irrégularité du pouls, de la PA, de la température. [63]

Selon l'étude de California Encephalitis Project (CEP), comparant l'encéphalite à anti NMDAR avec les encéphalites virales, les symptômes encéphalitiques sont plus fréquents dans notre maladie avec des pourcentages variables. Ainsi dans la même étude, on note l'absence des troubles neurovégétatifs chez les malades avec une étiologie virale [14]. (Tableau 1)

Ainsi, une fièvre arrivant à 39°-40°C avec des frissons, est omniprésente dans l'encéphalite infectieuse (100%) alors qu'elle ne dépasse pas 56% dans notre entité [14,63]. (Tableau 1)

L'analyse du LCR permet une orientation diagnostique en fonction de l'aspect, la cytologie et la biochimie [14,63]. Le diagnostic différentiel de l'encéphalite à anti-R-NMDA se pose avec les méningo-encéphalites infectieuses à liquide clair lymphocytaire avec normoglycorachie et hyperproteïnorrhachie qui sont, a priori, d'origine virale. Les agents les plus fréquemment retrouvés sont les entérovirus, HSV-1, VZV et WNV. [2,14] En fait, la valeur médiane de la pleiocytose dans les encéphalites virales est élevée (189 el/mm³) par rapport à l'encéphalite à anti-NMDAR (23 el/mm³). Aussi, dans celle-ci, la

proteinorachie est plus faible (VM= 0,24 g/l) par rapport à la cause virale (VM= 0.7g/l) [14]. (Voir tableau1).

Dans notre contexte marocain, il faut éliminer la méningoencéphalite tuberculeuse caractérisée par un liquide clair lymphocytaire mais avec une hypoglycorachie et hyperproteinorachie > 1g/l.

D'autres maladies infectieuses peuvent se manifester par une méningite à liquide clair : [63]

- bactériennes (spirochètoses : syphilis, leptospirose, borreliose, brucellose);
- parasitaires : accès pernicleux palustre, toxoplasmose ;
- fongiques : cryptococcose et candidose neuroméningée chez les patients immunodéprimés

L'électroencéphalogramme est souvent anormal surtout au cours des méningo-encéphalites virales avec une activité ralentie surtout au niveau du lobe temporale. Ainsi dans l'étude de California, l'EEG était anormal chez 100% des patients avec HSV-1, sans signes distinctifs avec l'anti-NMDAR. (Voir tableau 1) [14].

IRM cérébrale est souvent anormale (100% si HSV-1) et montre des hypersignaux en T2 et en FLAIR, sans valeur distinctive. [14] (Tableau1) (voir figure1)

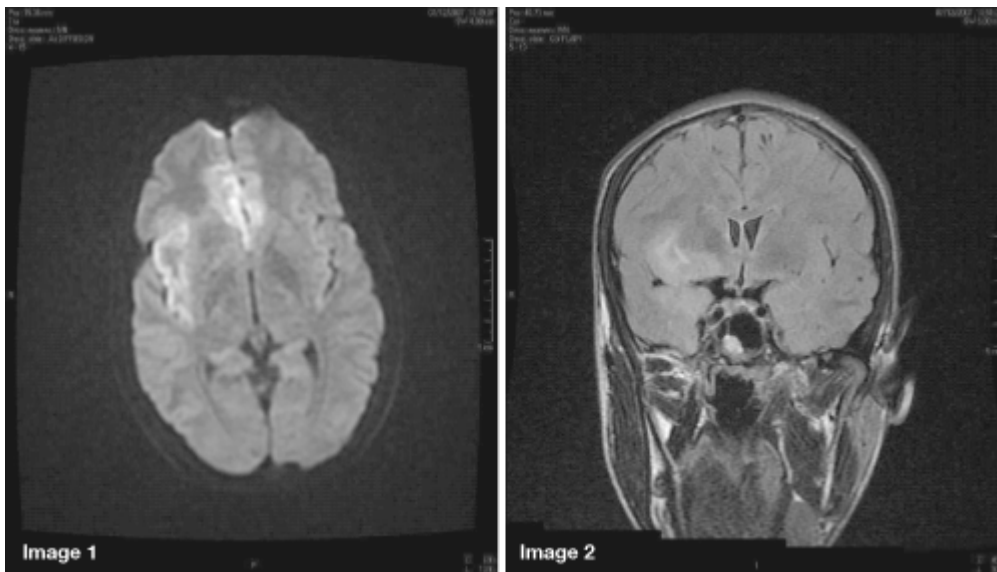


Figure 21. Image 1 : IRM cérébrale, séquence de diffusion ; hypersignaux de l'insula et du girus cingulaire (topographie très évocatrice de ME herpétique). Image 2 : IRM cérébrale, séquence FLAIR ; hypersignal de la face interne de lobe temporal droit. [42]

Tableau13 : comparant les données cliniques, LCR, IRM et EEG entre l'encéphalite à anti-NMDAR et les encéphalites virales au cours de l'étude California Encéphalitis Project. [14]

	Anti-NMDAR (n = 32)	Enterovirus (n = 30)	HSV-1 (n = 7)	VZV (n = 5)	WNV (n = 5)
Demographics					
Age, median, years	12.5 (range 2–28)	8.5 (range 0–22)	11 (range 1–25)	11 (range 5–17)	7 (range 4–20)
Gender					
Female, no. (%)	24 (75%)	11 (37%)	4 (57%)	3 (60%)	1 (20%)
Ethnicity					
White, Hispanic, no. (%)	15 (47%)	16 (53%)	1 (14%)	1 (20%)	1 (20%)
White, non-Hispanic, no. (%)	2 (6%)	4 (13%)	1 (14%)	2 (40%)	1 (20%)
Black, no. (%)	4 (13%)	4 (13%)	2 (29%)	0 (0%)	1 (20%)
Asian/Pacific Islander, no. (%)	10 (31%)	1 (3%)	2 (29%)	0 (0%)	0 (0%)
Other/unknown, no. (%)	1 (3%)	5 (17%)	1 (14%)	2 (40%)	2 (40%)
Clinical Findings					
Neurologic Symptoms					
Movement disorder, no. (%)	20 (63%)	2 (7%)	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)
Aphasia, no. (%)	23 (72%)	3 (10%)	2 (29%)	2 (40%)	1 (20%)
Ataxia, no. (%)	14 (44%)	6 (20%)	1 (14%)	3 (60%)	2 (40%)
Stiff neck, no. (%)	2 (6%)	8 (27%)	2 (29%)	0 (0%)	3 (60%)
Autonomic instability, no. (%)	15 (47%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Cranial nerve abnormality, no. (%)	3 (9%)	2 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (40%)
Psychiatric Symptoms					
Hallucinations, no. (%)	21 (66%)	3 (10%)	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)
Psychosis, no. (%)	19 (59%)	1 (3%)	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)
Irritability, no. (%)	24 (75%)	6 (20%)	2 (29%)	2 (40%)	2 (40%)
General Symptoms					
Fever, no. (%)	18 (56%)	18 (60%)	4 (57%)	4 (80%)	5 (100%)
GI, no. (%)	9 (28%)	11 (37%)	3 (43%)	4 (80%)	0 (0%)
URI, no. (%)	6 (19%)	8 (27%)	1 (14%)	1 (20%)	0 (0%)
Rash, no. (%)	7 (22%)	2 (7%)	1 (14%)	3 (60%)	0 (0%)
Severe headache, no. (%)	12 (38%)	15 (50%)	2 (29%)	4 (80%)	3 (60%)
Intubation, no. (%)	13 (41%)	7 (23%)	1 (14%)	1 (20%)	2 (40%)
ICU admission, no. (%)	17 (53%)	13 (43%)	6 (86%)	1 (20%)	3 (60%)
Seizures, no. (%)	22 (69%)	14 (47%)	2 (29%)	1 (20%)	1 (20%)
Coma, no. (%)	4 (13%)	3 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)
Died, no. (%)	1 (3%)	2 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Neuroimaging and EEG^a					
MRI					
Abnormal, no. (%)	13/28 (46%)	8/20 (40%)	6/6 (100%)	3/3 (100%)	3/5 (60%)
Temporal lobe, no. (%)	4/28 (14%)	1/20 (5%)	6/6 (100%)	0/3 (0%)	0/5 (0%)
White matter involvement, no. (%)	3/28 (11%)	1/20 (5%)	1/6 (17%)	0/3 (0%)	1/5 (20%)
EEG					
Abnormal, no. (%)	21/24 (88%)	6/11 (55%)	3/4 (75%)	0/0 (0%)	3/4 (75%)
Slowing, no. (%)	9/24 (38%)	3/11 (27%)	2/4 (50%)	0/0 (0%)	3/4 (75%)
Epileptiform activity, no. (%)	6/24 (25%)	1/11 (9%)	1/4 (25%)	0/0 (0%)	0/4 (0%)
Laboratory					
CSF median values (range)					
WBC count, cells/mm ³	23 (0–262)	70 (1–2655)	78 (3–540)	167 (43–705)	189 (17–645)
Protein level, mg/dL	24 (10–67)	34 (10–131)	52 (6–126)	70 (30–119)	65 (48–179)
Glucose level, mg/dL	64 (35–82)	64 (42–122)	55 (34–79)	56 (40–58)	59 (39–63)

II- Encéphalites auto-immune/paranéoplasiques :

1- Encéphalomyélite aiguë disséminée :[43]

L'ADEM est une atteinte auto-immune inflammatoire démyélinisante multifocale intéressant principalement la substance blanche du SNC [43], qui s'installe en général dans les suites d'une infection ou d'une vaccination. Elle est plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte avec une prépondérance masculine contrairement à notre encéphalite [44, 45,46,47].

Elle se manifeste par un tableau encéphalitique ressemblant à celui de notre encéphalite responsable d'atteinte respiratoire nécessitant le recours à la ventilation mécanique. Contrairement à l'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA, une **atteinte médullaire** manifestée par une para- ou tétraplégie aiguë avec abolition des réflexes, des troubles sensitifs et vésico-sphinctériens, et une **atteinte du système nerveux périphérique** déficitaire sont observées au cours de l'ADEM.[48]

Le LCR peut montrer des anomalies non spécifiques à type de pléïocytose lymphocytaire associée à une hyperprotéinorachie, la synthèse intrathécale d'immunoglobulines (IgG) est retrouvée en proportion variable, elle est en général transitoire [49]. Parfois le LCR peut être normal dans 33% des cas [44,50].

L'IRM cérébrale avec injection de gadolinium est l'examen de choix, caractérisée par des lésions apparaissant en hypersignal sur les séquences pondérées en T2 et FLAIR, multiples, disséminées, prédominant dans la substance blanche, rehaussées par l'injection de gadolinium [50, 51, 52,53]. Au

niveau médullaire, la moelle est élargie, œdémateuse, et se rehausse après injection de gadolinium.[48](Figure2)

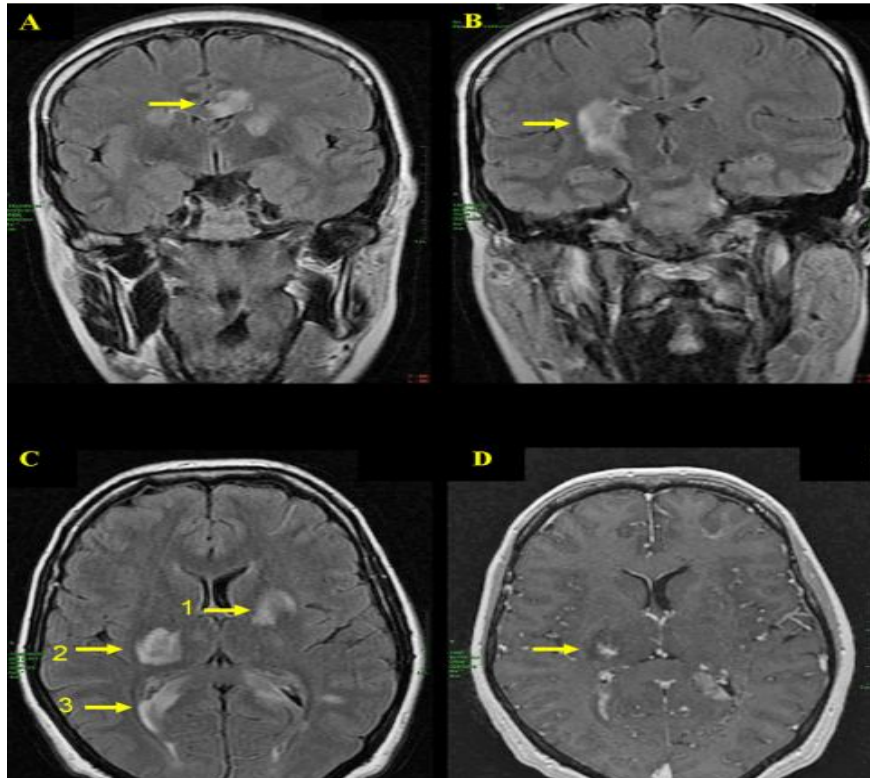


Figure22 : Encéphalomyélite aiguë disséminée chez une femme de 38 ans, IRM cérébrale, séquences FLAIR A, B, C et T1 avec injection de gadolinium D, en coupes coronales A, B et axiales C, D. Lésions multifocales de la substance blanche A, C3 avec atteinte du corps calleux A, associées à des lésions de la substance grise profonde: lésions capsulothalamique droite B, C2 et capsulolenticulaire gauche C1, rehaussées après injection de gadolinium D. Évolution favorable sous corticoïdes.[48]

2- Neurolupus : [55]

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie autoimmune systémique [55]. L'atteinte neurologique se manifeste par des céphalées non spécifiques, des crises convulsives généralisées ou partielles parfois un état de

mal épileptique, des mouvements anormaux à type de chorée, une atteinte médullaire responsable d'un tableau de myélite transverse ou longitudinale étendue. Aussi des méningites aseptiques sont rencontrées avec un syndrome méningé fébrile, une pléiocytose et des cultures bactériennes négatives. Les manifestations psychiatriques sont aussi fréquentes comme des troubles de l'humeur et anxieux, voire un état catatonique, des hallucinations et des dysfonctions cognitives avec des amnésies et troubles de langage. [55]

Critères diagnostiques de lupus érythémateux disséminé :

Proposés par l'American College of Rheumatology 1982, modifiés en 1997.

Un patient est considéré comme ayant un lupus érythémateux systémique si 4 des 11 critères sont présents, simultanément ou non, quel que soit l'intervalle de temps séparant les différentes observations.

Critères :

- 1- Eruption malaire en ailes de papillon
- 2- Eruption de lupus discoïde
- 3- Photosensibilité
- 4- Ulcérations orales ou nasopharyngées
- 5- Polyarthrite non érosive
- 6- Pleurésie ou péricardite
- 7- Atteinte rénale : - protéinurie > 0.5g/24h
-ou cylindrurie urinaire

- 8- Atteinte neurologique : -convulsion ou psychose
- 9- Anomalies hématologiques : - Anémie hémolytique ou leucopénie < 4000/mm³ ou- lymphopénie < 4500/mm³ ou- thrombopénie < 100000/mm³
- 10- Désordre immunologique présence de cellules LE ou anticorps anti-ADN natif ou anticorps anti-Sm ou fausse sérologie syphilitique
- 11- Anticorps antinucléaires à taux anormal (en l'absence de médicaments inducteurs). [54]

3- Neurobehçet : [56]

L'atteinte neurologique du SNC survient chez 10-20% des patients avec une maladie de Behçet. L'atteinte neurologique peut revêtir diverses formes: méningite ou méningo-encéphalite, atteinte du parenchyme cérébral, thrombose veineuse centrale avec un tableau d'hypertension intracrânienne, rarement atteinte vasculitique des artères à destinée cérébrale. L'atteinte du parenchyme cérébral touche avec prédilection le tronc cérébral, mais peut aussi toucher les ganglions de la base, la substance blanche périventriculaire ou la moelle épinière. Cliniquement on observe souvent un syndrome cortico-spinal uni-ou bilatéral, une ataxie, des troubles du comportement, parfois un tableau de démence. L'atteinte neurologique se complique souvent de manifestations psychiatriques. [56]

Tableau14 : Nouveaux critères de classification de la maladie de Behçet

Aptose orale	1 point (critère obligatoire)
Aptose génitale	2 points
Lésions cutanées	1 point
Atteinte oculaire	2 points
Test pathergique positif	1 point

Diagnostic établi si 3 critères sont positifs [56]

4- L'encéphalopathie d'Hashimoto : [57]

C'est une encéphalopathie associée à une thyroïdite auto-immune. La pathologie touche aussi bien les enfants que les adultes avec nette prédominance féminine. [57]

Cliniquement on observe des tremblements (80 à 84 %), une aphasie transitoire (73 à 80 %), des céphalées (50 à 90 %) et des crises convulsives (60 à 67 %). On y retrouve également : des troubles du sommeil (55 %), des myoclonies (38 à 65 %), un déclin cognitif (33 à 100 %), une psychose et des hallucinations (25 à 50 %), une ataxie (16 à 65 %), et des états de mal épileptique (12 %). [57]

L'hypothyroïdie (63 %) ou l'euthyroïdie (23 %) sont habituelles, [58] avec des anticorps anti-thyroïde positifs. Ces anticorps sont des anti-thyroperoxydase (anti-TPO) mais des anti-thyroglobuline (anti-Tg) peuvent aussi être présents (60 à 73 %) [59].

L'analyse du LCR montre une hyperprotéinorrhachie dans 75 à 78% des cas, une rare pléiocytose (25%), avec parfois une bande oligoclonale (8 à 24%) sans modification du dosage des immunoglobulines [60,61].

L'électroencéphalogramme montre une désorganisation progressive débutant dans les régions temporales puis un ralentissement de l'activité de fond diffus ou focal (disparition de l'activité alpha et apparition d'anomalies lentes delta et thêta) avec des anomalies de type épileptique. [62]

IRM cérébrale peut être normale (51 %) ou bien retrouver des images aspécifiques comme une atrophie cérébrale, des hypersignaux de la substance blanche (images focales ou confluentes), ou encore un œdème cérébral, des hypersignaux hippocampiques uni ou bilatéraux, des lésions ischémiques des noyaux gris centraux [62,63,64].

5- Les encéphalites paranéoplasiques : [2]

Les syndromes neurologiques paranéoplasiques (SPN) sont classés en trois groupes. Le groupe I correspond aux anticorps reconnaissant un antigène intracellulaire n'étant probablement pas pathogénique. Ce groupe est divisé en groupe Ia qui est donné dans le tableau 15, en groupe Ib qui ne semble pas associé à des SPN et le groupe Ic (anticorps contre le glutamic acid decarboxylase [GAD], adénylatekinase-5 et Homer-3) qui identifie des syndromes non paranéoplasiques (Stiff-person syndrome, ataxie cérébelleuse et

encéphalite limbique). Le groupe II correspond aux anticorps reconnaissant un antigène neuronal de surface. Le tableau 15 représente ces groupes d'encéphalites paranéoplasiques avec leurs anticorps identifiés, les tumeurs sous-jacentes fréquemment retrouvées et les signes neurologiques associés. [2, 40,41]

Tableau 15: Encéphalites auto-immunes/paranéoplasiques selon Graus et al. [41] et Dalmau et al. [42]

Les anticorps	Tumeur sous-jacentes	Symptômes neurologiques
Groupe I : anticorps dirigés contre des antigènes intracytoplasmiques (groupe Ia)		
Hu (ANNA1)	CPPC	Encéphalomyélite, encéphalite limbique, encéphalite du tronc cérébral, dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique (DCP)
CV2 (CRMP5)	CPPC, thymome	Encéphalomyélite, encéphalite limbique, chorée, DCP
Amphiphysine	Sein, CPPC	Encéphalite limbique, Stiff person syndrome, myélopathie et myoclonus, encéphalomyélite
Ri (ANNA2)	Sein, CPPC	Encéphalite du tronc cérébral, opsoclonus myoclonus
Yo (PCA1)	Ovaire, sein	DCP
Ma2	Testicule, poumon	Encéphalite limbique, encéphalite du tronc cérébral
Groupe I : anticorps dirigés contre des antigènes intracytoplasmiques (groupe Ic)		
GAD	Thymome, autre	Encéphalite limbique, Stiff person syndrome, ataxie cérébelleuse
Groupe II : anticorps dirigés contre des antigènes neuronaux de surface		
LGI-1 *	CPPC, thymome	Prédominance masculine, encéphalite limbique, anomalie du sommeil paradoxal, , hyponatrémie fréquente,
CASPR-2*		Encéphalite avec convulsions, syndrome de Morvan, neuromyotonie
R-NMDA	Tératome ovarien	Encéphalite avec manifestations psychiatriques, mouvements anormaux, crises convulsives, dysautonomie et hypoventilation alvéolaire
R-AMPA	CPPC, sein, thymome	Prédominance féminine, encéphalite limbique, tableau psychotique,
R-GABA	CPPC	Encéphalite limbique, Convulsions fréquentes
R-Glycine	Cancer pulmonaire	Encéphalomyélite progressive avec rigidité

CPPC : cancer pulmonaire à petites cellules ; **SPN** : syndrome paranéoplasique ; **DCP** : dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique. *: regroupés au préalable sous l'appellation voltage gated potassium channel, VGKC

Traitement

G- Traitement :

En raison de la découverte récente de cette affection, il n'y a actuellement pas encore de consensus thérapeutique [66]. Même si la plupart des cas cliniques rapportés semblent avoir une symptomatologie comparable, il en va autrement de la réponse au traitement. Dans la plupart des cas on retrouve en première ligne de traitement les corticoïdes à forte dose associés aux immunoglobulines intraveineuses ou aux échanges plasmatiques [66,67]. En cas d'échec thérapeutique, d'autres traitements ont été proposés comme le cyclophosphamide ou le rituximab [66, 68,72].

Ainsi, une stratégie thérapeutique a été récemment proposée par Dalmau et al. [66], à partir de données préliminaires sur plus de 400 patients atteints d'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA [2, 11]. La prise en charge thérapeutique repose sur une prise en charge, d'une part immunomodulatrice et, d'autre part, étiologique par ablation chirurgicale de l'éventuelle tumeur [figure23][2].

I- Traitement immunomodulateur :

La prise en charge initiale proposée repose sur un traitement associant une corticothérapie par méthylprednisolone 1 g/j pendant cinq jours associée ou non à des IgIV à 0,4 g/kg par jour pendant cinq jours [11]. Un traitement par plasmaphérèse a été proposé à la place des IgIV ou de l'association corticothérapie-IgIV [69,71]. En l'absence de réponse à dix jours, Dalmau et al. proposent, chez les patients porteurs d'une tumeur, un traitement de deuxième ligne associant du rituximab (375 mg/m² toutes les semaines pendant quatre semaines) et/ou du cyclophosphamide (750 mg/m² en même temps que la

première dose de rituximab, suivi d'une dose par mois). Le traitement est interrompu lorsque l'amélioration clinique est notable [11, 68, 70]. (Figure 23)

Dans cette étude de Dalmau et al., cette stratégie thérapeutique de première ligne semble efficace dans 80 % des cas en cas d'ablation de la tumeur [11]. En cas d'absence de tumeur, seuls 48 % des patients auront une évolution favorable avec ce même traitement. Il n'existe pas d'étude comparant la corticothérapie ou les immunoglobulines aux plasmaphérèses. [2]

Pour le traitement de seconde ligne, chez les patients sans tumeur diagnostiquée ou avec un retard au diagnostic, un traitement de seconde ligne associant du rituximab (375 mg/m² toutes les semaines pendant quatre semaines) et du cyclophosphamide (750 mg/m² en même temps que la première dose de rituximab, suivi d'une dose par mois) a été proposé avec un bénéfice clinique chez 65% des patients [11].

Dans une autre étude de Titulaer et al. intéressant 577 patients d'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA, 92% des patients ont subi une immunothérapie de première ligne, y compris des stéroïdes immunoglobulines intraveineuses, plasmaphérèse seule ou combinée. Ce traitement associé à l'ablation de tumeur sous-jacente si présente, a entraîné une amélioration, dans les 4 premières semaines de traitement, chez 53% des patients, et 97% d'entre eux ont montré un bon résultat lors du suivi de 24 mois [3]. (figure24)

Pour les 47% de patients qui ne se sont pas améliorés avec le traitement de première ligne dans les premières 4 semaines de début de ce traitement, ont reçu le rituximab, cyclophosphamide, ou les deux, et avaient de meilleurs résultats

que ceux qui ont continué avec une immunothérapie de première ligne ou qui ont reçu aucune autre immunothérapie [3]. (figure24)

En raison du risque de rechute, certaines équipes proposent de maintenir une immunosuppression par mycophénolate mofétil ou azathioprine pendant au moins un an [11,19].

L'évolution de la concentration des anticorps dans le LCR peut être utilisée pour le monitoring du traitement et pour déterminer sa durée. [2]

II- Résection du tératome : [2]

En cas de mise en évidence d'un tératome ou d'une tumeur ovarienne, l'ablation chirurgicale est la règle [19]. Il semblerait que le pronostic soit d'autant meilleur que l'intervention chirurgicale est précoce [19]. L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire retrouve chez la femme un tératome ovarien mature dans 35 % des cas, un tératome de l'ovaire immature dans 14 % des cas et chez l'homme un tératome immature du testicule dans 1 % des cas [19]. Un cas de neuroblastome a été décrit chez un enfant de quatre ans [73].

Des améliorations spontanées sans traitement ont cependant été décrites [74]. La récupération pourrait être plus longue, le délai d'hospitalisation plus long et les rechutes plus fréquentes. Ainsi, chez Titulaer et al., 6 patients parmi 29 malades qui n'ont pas reçu de traitement, avaient une évolution favorable spontanée dans quelques semaines après le diagnostic, alors 29% d'entre eux avaient une légère amélioration [3]. (figure24)

De nombreux autres médicaments comme les tranquillisants (benzodiazépine), anticonvulsivants (valproate de sodium), et neuroleptiques (rispéridone) peuvent aussi être nécessaires pour gérer et arrêter les crises

épileptiques, soulager l'anxiété, améliorer le sommeil et traiter les hallucinations ou les comportements anormaux [66,2].

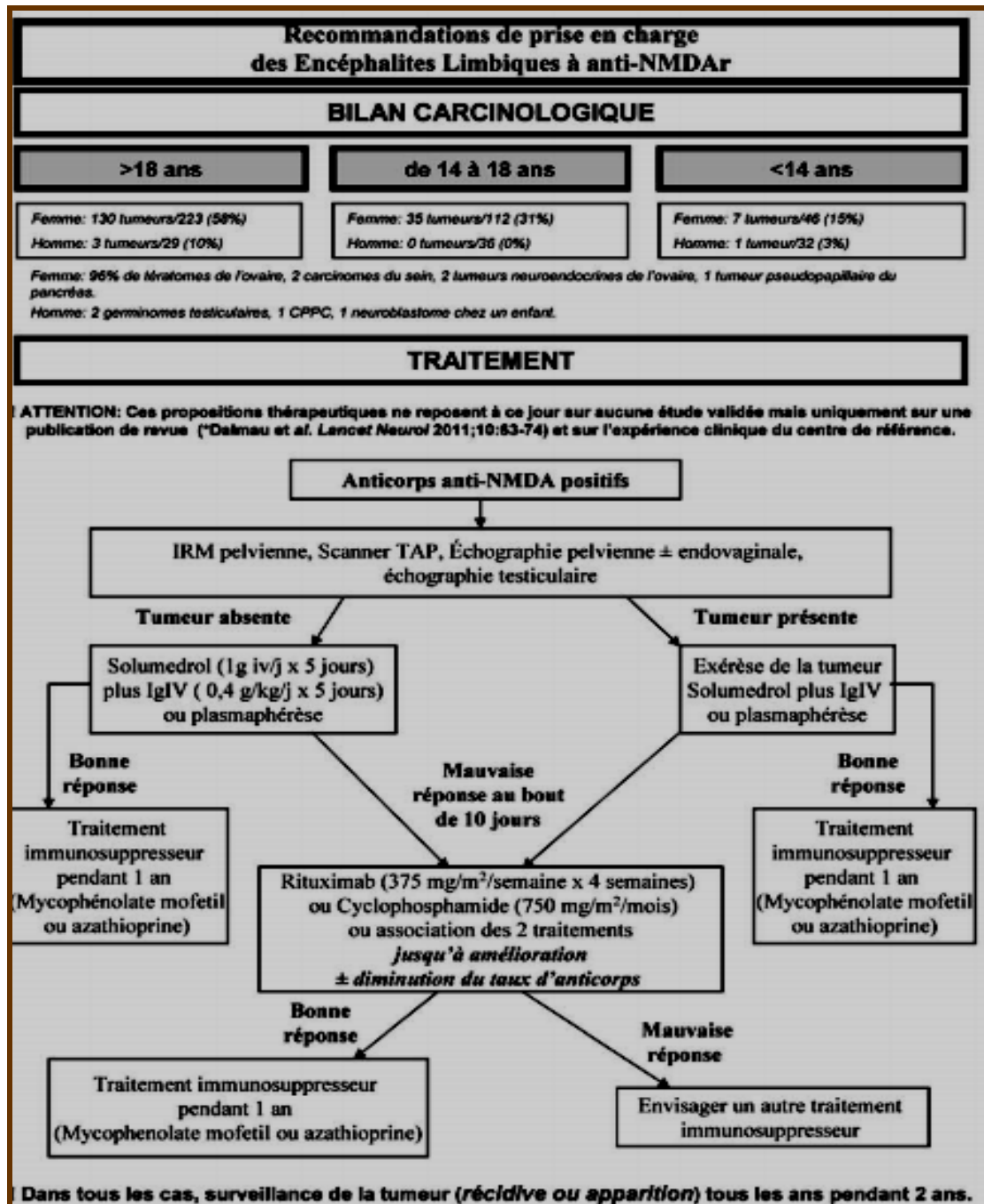


Figure23 : Proposition de stratégie thérapeutique selon Dalmau et al. [11] et validée par le centre de référence des syndromes neurologiques paranéoplasiques. [2]

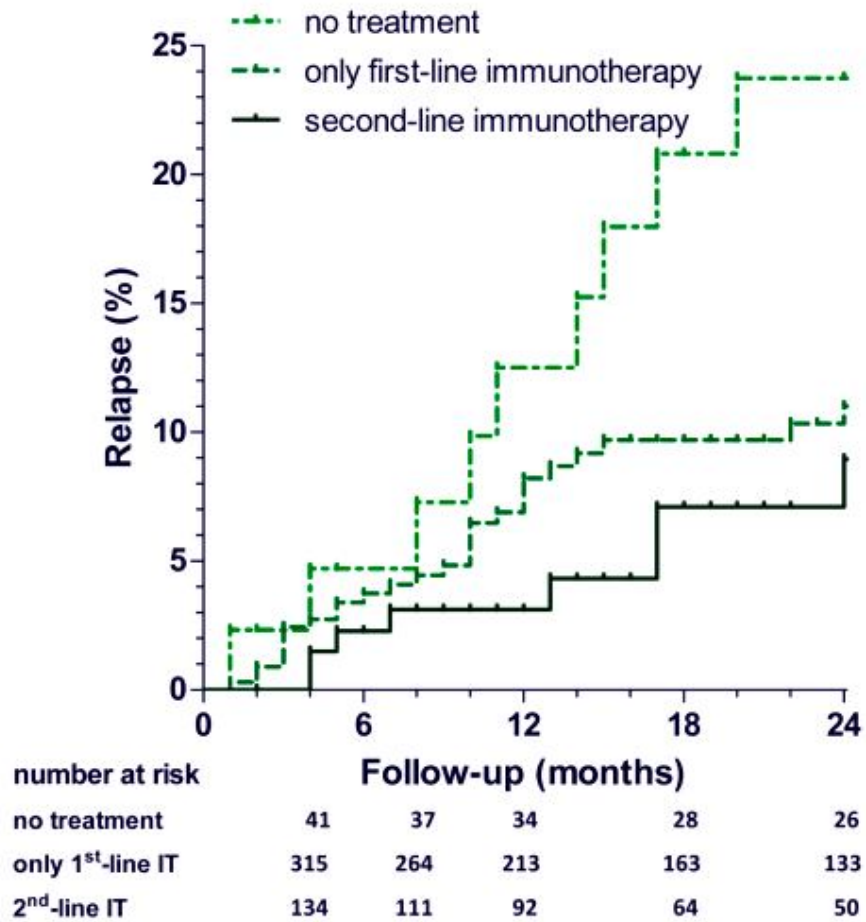


Figure24 : Fréquence des rechutes. L'utilisation de l'immunothérapie est associée à moins de rechutes ($p = 0 \cdot 038$). L'immunothérapie de deuxième ligne est associée à moins de rechutes que celle de première ligne. [3]

Evolution et pronostic

H- Evolution, pronostic

La mortalité au cours de l'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA est estimée à 4-7%. En effet, la mortalité, évaluée sur plus de 360 patients avec encéphalites à anticorps anti-R-NMDA, est de 4 % avec un délai médian jusqu'au décès de 3,5 mois (un à huit mois) [19,11]. Aussi, dans l'étude de Titulaer et al., elle est de 7 % au cours des 24 mois après le diagnostic [3]. La plupart des patients sont décédés en réanimation de choc septique, d'arrêt cardiaque, de détresse respiratoire aiguë et d'état de mal réfractaire. [2]

Avec un traitement immunomodulateur éventuellement associé à la chirurgie en cas de tumeur retrouvée, la régression des symptômes se fait classiquement dans l'ordre inverse de leurs apparitions avec un réveil lent et progressif, une stabilisation du système autonome, la disparition de l'hypoventilation centrale, la récupération du langage et des fonctions exécutives [11]. Environ 75 % des patients ont une évolution favorable sans séquelle ou avec persistance de troubles modérés de l'attention, une impulsivité, une désinhibition, des troubles du sommeil avec hypersomnie ou modification du rythme nyctéméral [11]. Il semblerait que les patients gardent à distance une amnésie complète et persistante de l'épisode. [2]

Le délai moyen entre le début des symptômes et les premiers signes d'amélioration est de huit semaines (entre 2 et 24 semaines) chez les patients pris en charge précocement pour une tumeur, de 11 semaines (4 à 40) chez les patients traités tardivement pour leur tumeur et de dix semaines (2 à 50) pour ceux n'ayant pas de tumeur sous-jacente [2, 19].

Le risque de rechute est estimé à 12 - 25 % selon la littérature, survenant en moyenne dans les 24 premiers mois, plus fréquent chez les patients prises en charge tardivement pour un tératome ou sans tumeur diagnostiquée ou au décours d'une rechute tumorale [3,11]. Ainsi, dans l'étude de Dalmau et al., la rechute était chez 25% des patients survenant au cours des 18 premiers mois [2,11]. Pourtant, pendant les 24 mois de suivi, dans l'étude de Titulaer et al., 12% des patients ont eu des rechutes cliniques, dont 67% étaient moins graves par rapport à la présentation initiale. Dans 23% des rechutes, la gravité de symptômes était comparable à celle de l'épisode initial, et 10% était plus grave. Les patients sans une tumeur avaient une fréquence plus élevée de rechutes que ceux ayant une tumeur (figure25) [2]

Au fil de notre revue de la littérature, deux facteurs semblent prédictifs de bon pronostic incluant la faible gravité des manifestations cliniques ne nécessitant pas l'hospitalisation dans une unité de soins intensifs, et le début précoce de l'immunothérapie associée à l'ablation de tumeur si retrouvée. [3]

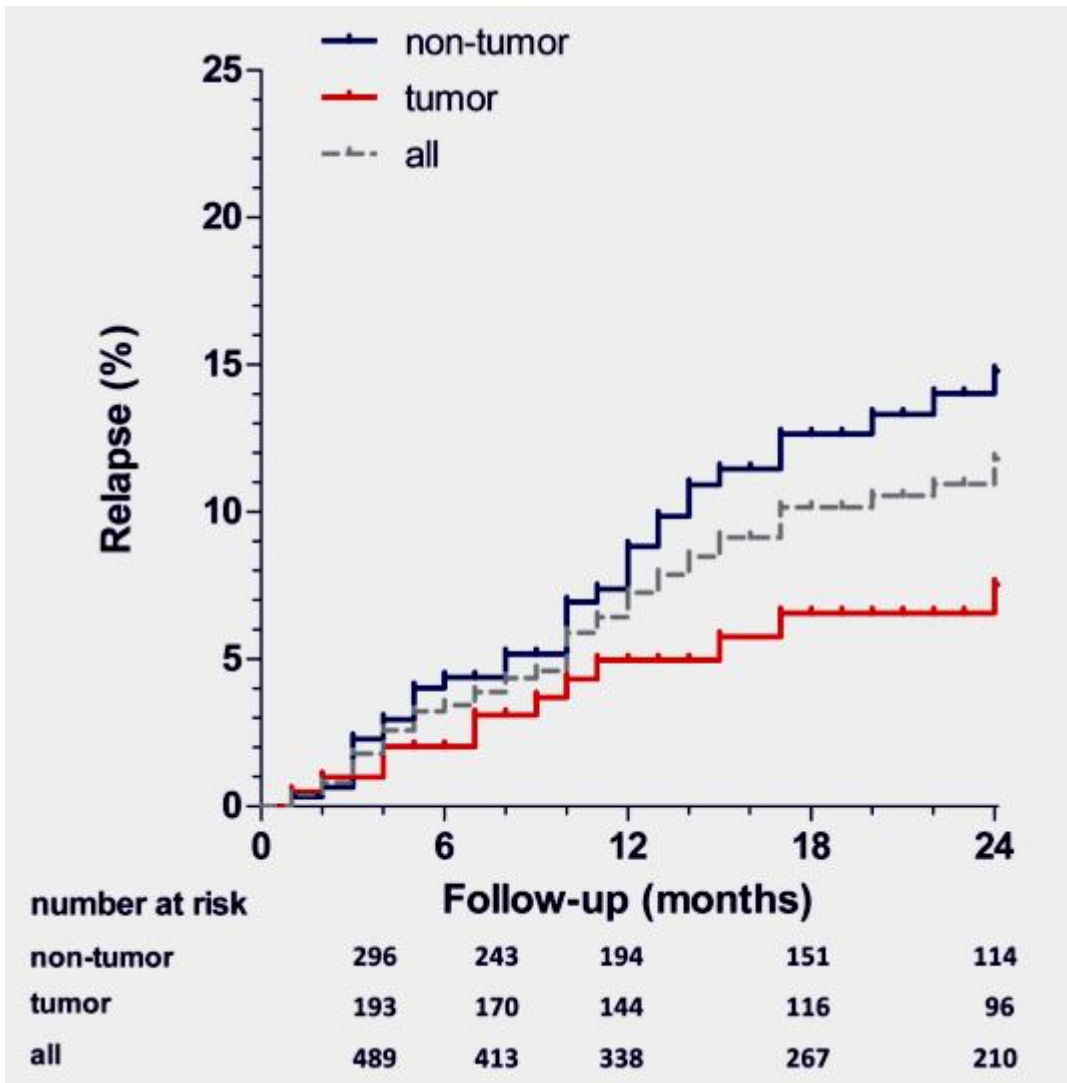


Figure25 : Fréquence des rechutes. Les patients ayant de tumeur avaient moins de rechutes que ceux sans tumeur [3]

Physiopathologie

I- Physiopathologie :

I- Physiologie de R-NMDA :

Les R-NMDA sont des canaux ioniques impliqués dans la transmission synaptique et la plasticité neuronale [75,76]. Ces récepteurs sont des hétéromères formés de deux sous-unités NR1 qui lient la glycine et de deux sous-unités NR2 (A, B, C et D codées par quatre gènes différents) qui lient le glutamate, le principal neurotransmetteur excitateur du SNC [77,78].

1- Structure

La famille des R-NMDA consiste en trois sous unités différentes appelées NR1-3. [77, 79]

L'épissure de l'ARN post-transcriptionnelle des sous unités NR1 donne lieu à huit variantes qui diffèrent en grande partie par leur domaine cytoplasmique C-terminal [80,81].

Les sous unités NR2 et NR3 sont codées par 4 (GluN2A-D) et 2 (GluN3A et B) gènes respectivement. [82]

Les récepteurs NMDA fonctionnels sont des hétérodimères contenant obligatoirement deux sous unités NR1 en combinaison avec deux sous unités NR2 et / ou rarement des sous unités NR3 [83,76, 84].

Toutes les sous unités sont constituées de domaines. Un domaine amino-terminal extracellulaire (ATD) est lié à un domaine extracellulaire de fixation de ligand (LBD) qui est, à son tour, lié à un domaine transmembranaire (MD) formant ainsi le canal ionique. Les hélices transmembranaires communiquent avec un domaine carboxy-terminal intracellulaire (CTD). [figure26][85, 86, 87].

Les R-NMDA issus des différentes combinaisons des sous-unités NR1 et NR2 vont varier dans leurs propriétés pharmacologiques et leurs localisations. En effet, alors que l'expression de NR1 est dans une moindre mesure celle de NR2A est ubiquitaire, celle des différentes sous-unités NR2B et C varie en fonction de la localisation cérébrale [88, 89]. Ainsi, la sous-unité NR2B est exprimée majoritairement dans la partie antérieure du lobe frontal et dans les hippocampes, formant des hétéromères avec NR1 et/ou NR2A, alors que NR2C est retrouvée principalement dans le cervelet [88]. À l'âge adulte, les hétéromères NR1/NR2B deviennent les récepteurs extrasynaptiques majoritaires dans les neurones hippocampiques, alors que les hétéromères NR1/NR2A/NR2B deviennent les principaux récepteurs synaptiques de l'hippocampe et du lobe frontal. [88,89]

L'hétérogénéité moléculaire, qui se traduit par la diversité fonctionnelle, revient aux sous unités GluN2 qui offrent à chaque sous type de récepteur des propriétés spécifiques biophysiques, pharmacologiques et de signalisation. [88,90, 91]

Le modèle actuel du déclenchement du canal comprend trois étapes séquentielles :

- a/ Liaison du ligand dans son site
- b/ Changements conformationnels induits par la fermeture du LBD
- c/ L'ouverture du canal par la propagation de ces changements. [92]

2- Activation des récepteurs NMDA : [93]

L'activation des récepteurs NMDA, composés des sous unités GluN1/GluN2 nécessite deux molécules co-agonistes de glycine et deux molécules agonistes du glutamate. Les récepteurs NMDA, composés des sous unités GluN1/GluN3, nécessitent uniquement la glycine pour leur activation [77,94].

La liaison du co-agoniste et de l'agoniste entraîne l'ouverture du canal ionique sélectivement pour les cations (en particulier Na⁺, K⁺ et Ca²⁺). La perméabilité relative du canal ionique pour le Ca²⁺ est dix fois plus élevée par rapport à Na⁺ entraînant une entrée d'une quantité importante de Ca²⁺ dans les neurones. Le Ca²⁺ est une molécule de signalisation intracellulaire clé impliquée dans la plasticité neuronale, mais il est également un médiateur clé de la mort cellulaire cytotoxique s'il est présent en excès [77,95].

II- Physiopathologie : [96]

Les anticorps anti récepteurs NMDA se fixent sur des épitopes extracellulaires de la sous-unité NR1 au niveau post synaptique de la synapse glutamatergique et aussi au niveau des inter-neurones GABAergiques inhibiteurs. Cette fixation entraîne une désactivation des R-NMDA avec leur internalisation à l'intérieur du cytoplasme neuronal responsable d'une diminution sélective et réversible de la densité en surface des R-NMDA. [96]

Le dysfonctionnement des inter-neurones GABAergiques entraîne une désinhibition des neurones glutamatergiques, ce qui provoque une augmentation des concentrations de glutamate au niveau de la fente synaptique, favorisée par

l'augmentation des concentrations de NO [96], et une amélioration de l'excitabilité des neurones.

Pourtant, les concentrations élevées de glutamate sont toxiques pour les neurones en entraînant une excitotoxicité par augmentation des concentrations du calcium cytoplasmique, responsable de la mort cellulaire. [96]

Le blocage des R-NMDA pourrait arrêter l'endocytose des R-AMPA, responsable d'une augmentation de la densité en surface des R-AMPA, ce qui entraîne une entrée importante de sodium à l'intérieur des neurones et du calcium qui est cytotoxique à forte concentration. [96]

Ainsi, les anticorps anti récepteurs NMDA sont responsables d'une inactivation des neurones GABAergiques avec dérégulation de leurs voies excitatrices, et de la mort cellulaire par l'excitotoxicité. [96] [figure27]

Différentes études expérimentales in vitro suggèrent que cette réduction des courants induits par les R-NMDA pourrait expliquer les symptômes des malades [97]. En effet, les expériences de blocage des R-NMDA par la kétamine ou la phencyclidine ont pu montrer une inactivation des neurones gabaergiques, entraînant une dérégulation des voies excitatrices et ainsi une augmentation du glutamate extracellulaire, conduisant d'une part aux troubles psychotiques, à la catatonie, à la rigidité et au mutisme et provoquant, d'autre part, les mouvements anormaux stéréotypés [97]. Les signes de dysautonomie observés au cours de la maladie pourraient s'expliquer par la présence de R-NMDA sur les voies dopaminergiques, noradrénergiques et cholinergiques, alors que l'hypoventilation centrale pourrait découler de la présence de R-NMDA dans les

centres respiratoires pontiques [98,99]. Ce phénomène d'internalisation est cependant réversible [11].

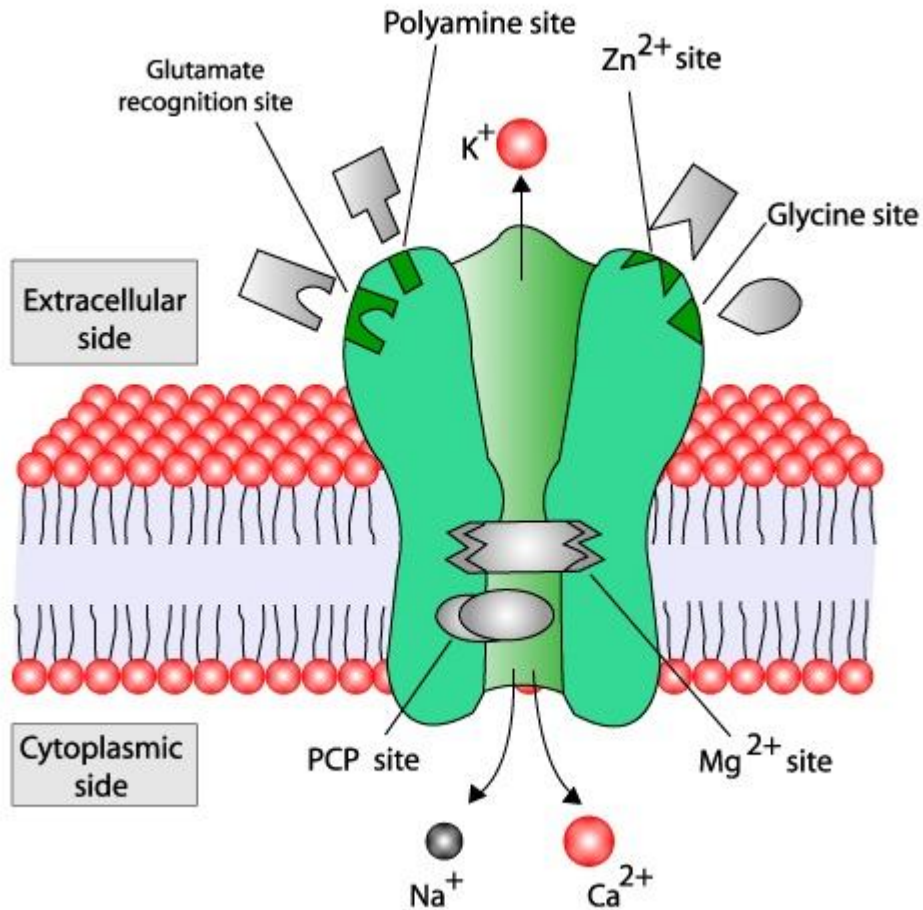


Figure 26 : schéma représentant la structure du récepteur NMDA [100]

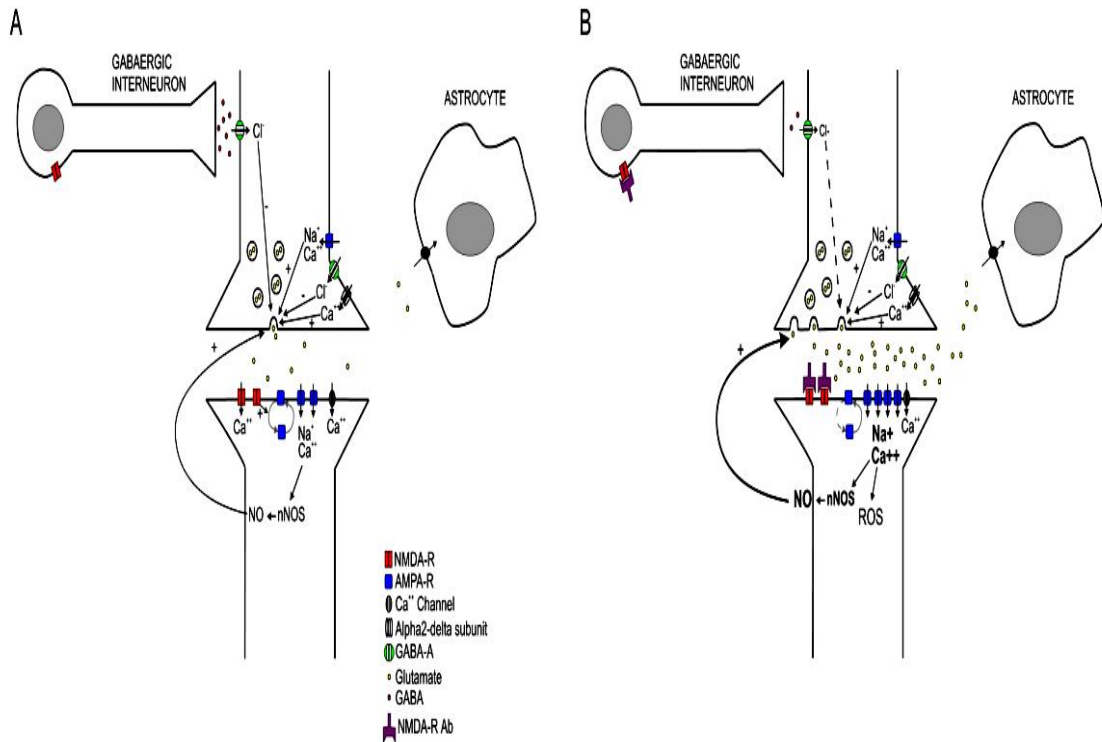


Figure 27 : conséquences synaptiques des anticorps anti R-NMDA. Les anticorps bloquent les hétéromères GluN1 / GluN2 du récepteur NMDA, provoquant un état de déséquilibre entre les récepteurs NMDA et AMPA. Le bloc de NMDA-R altère l'endocytose de R-AMPA. Les anticorps anti R- NMDA provoquent une libération accrue de glutamate et qui est également responsable d'une dérégulation des inter-neurones GABAergiques. NO agit comme un messager rétrograde et amplifie la libération de glutamate. [96]



CONCLUSION



L'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA est une pathologie de découverte récente. Son incidence exacte est encore difficilement évaluable.

Elle doit être discutée devant tout tableau d'encéphalite, après avoir éliminé la cause infectieuse. Ce diagnostic doit, plus particulièrement, être évoqué chez les sujets jeunes de sexe féminin, qui présentent les manifestations cliniques stéréotypées de la maladie. Pourtant, vu que les symptômes psychiatriques initient souvent la maladie, la majorité des patients consultent d'abord chez le psychiatre, ce qui pourrait retarder le diagnostic et le traitement, dont la précocité améliore le pronostic.

Il n'existe pas d'arguments spécifiques IRM et EEG pour conforter le diagnostic, mais celui-ci peut être confirmé ou éliminé de façon simple par le dosage des anticorps dans le LCR ou le sérum.

Même si la plupart des cas cliniques semblent avoir une symptomatologie comparable, il en va autrement de la réponse au traitement.



RESUME



RESUME

Titre : Encéphalite auto-immune à anticorps anti-récepteurs NMDA : à propos d'un cas et revue de la littérature.

Auteur : AIT KAJATE Oussama

Mots clés : Encéphalite, anticorps anti-récepteurs NMDA, troubles neuropsychiatriques, femme jeune, tératomes ovariens.

Les encéphalites à anticorps anti-R-NMDA sont de description récente dans le champ des encéphalites paranéoplasiques et auto-immunes, découvertes par Dalmau en 2007. Leur fréquence est encore sous-estimée. Elles prédominent chez la femme jeune, et souvent associées à des tératomes ovariens.

Nous rapportons une observation qui retrouve les caractéristiques cliniques de cette encéphalite : sexe féminin, âge jeune, troubles psychiatriques avec des hallucinations, une confusion, des troubles de mémoire, mouvements anormaux. Elle s'est améliorée avec un traitement immunomodulateur. L'enquête étiologique n'a pas trouvé de tumeur sous-jacente, notamment un tératome ovarien.

Ces encéphalites possèdent une présentation clinique évocatrice avec le développement rapide de troubles du comportement, une présentation neuropsychiatrique particulière avec des hallucinations, des crises convulsives, des mouvements anormaux, une dysautonomie et une hypoventilation centrale nécessitant fréquemment une hospitalisation en réanimation. Le diagnostic est confirmé de façon simple par le dosage des anticorps dans le sérum ou le LCR, avec des arguments indirects en IRM et à l'électroencéphalogramme (EEG). La prise en charge thérapeutique repose sur une immunothérapie ainsi que sur la résection chirurgicale d'une éventuelle tumeur. Diagnostiquée et prise en charge précocement, l'encéphalite à anticorps antiR-NMDA a une mortalité faible, environ 4%, et un pronostic neurologique favorable au bout de quelques mois chez plus de 75 % des patients.

ABSTRACT

Title: Autoimmune Anti-NMDA receptor encephalitis: report of a case and review of the literature

Author: AIT KAJATE Oussama

Keywords: Encephalitis, anti-NMDA receptor antibodies, neuropsychiatric disorders, young woman, ovarian teratomas.

Encephalitis with anti-NMDA-R antibodies were recently described in the field paraneoplastic and autoimmune encephalitis discovered by Dalmau in 2007. Their frequency is still underestimated. They predominate in young women, and often associated with ovarian teratomas.

We report a case which found that the clinical features of encephalitis: female, young, psychiatric disorder with hallucinations, confusion, memory problems, and abnormal movements. It is enhanced with an immunomodulatory treatment. The etiological investigation has found no underlying tumor, including ovarian teratoma.

This encephalitis have a suggestive clinical presentation with the rapid development of behavioral disorders, particularly neuropsychiatric presentation with hallucinations, seizures, abnormal movements, and autonomic dysfunction central hypoventilation frequently requiring hospitalization in intensive care. The diagnosis is confirmed simply by the assay of antibodies in serum or CSF, with indirect arguments in MRI and electroencephalogram (EEG). The therapeutic treatment based on immunotherapy as well as surgical resection of a potential tumor. Diagnosed and support early, encephalitis antibodies ANTIR-NMDA has low mortality, about 4%, and a favorable neurological outcome after a few months with more than 75% of patients.

ملخص

العنوان: التهاب الدماغ المناعتي الذاتي بالأجسام المضادة لمستقبلات ن-ميثيل د- اسبارتات: تقرير حالة ومراجعة الأدبيات.

من طرف: أيت قجات أسامة

الكلمات الأساسية: التهاب الدماغ، مضادات الأجسام ضد مستقبلات ن-ميثيل د- اسبارتات، الاضطرابات العصبية والنفسية، امرأة شابة، مسخي المبيض.

قام دالماو سنة 2007 بوصف التهاب الدماغ الذي يسببه مضادات الأجسام الموجهة ضد مستقبلات ن-ميثيل د- أسبارتات، لتنضم لمجال أمراض التهاب الدماغ المناعتي الذاتي و المواقب للأورام؛ إلا أن تردده لا يزال يقلل من شأنه. و يسود هذا الإلتهاب عند النساء الشابات، و غالبا ما يرتبط بمسخي المبيض.

من خلال هذا العمل، نقدم ملاحظة تتوافق و المظاهر السريرية لهذا الإلتهاب الدماغي: أنثى، شابة، اضطراب نفسي مع الهلوسة، فقدان الذاكرة، حركات غير طبيعية، مع تحسن حالتها بالعلاج المناعتي؛ لكن تحريات البحث عن السبب لم تمكن من إيجاد أي ورم، بما في ذلك مسخي المبيض.

لهذه الإلتهابات الدماغية مظاهر سريرية موحية، تتميز بالتطور السريع للإضطرابات السلوكية، خصوصا الأعراض النفسية مع الهلوسة، نوبات الصرع، و حركات غير طبيعية مع خلل الوظائف التلقائية و نقص التنفس المركزي الذي يتطلب الإستشفاء في العناية المركزة. و يتم التشخيص ببساطة عن طريق فحص الأجسام المضادة في مصل الدم أو السائل الدماغي الشوكي، مع العلامات الغير مباشرة التي تظهر في التصوير بالرنين المغناطيسي و التخطيط الكهربائي للدماغ. و تقوم السياسة العلاجية على العلاج المناعتي و الإستئصال الجراحي للورم الموجود.

يترتب عن التشخيص و العلاج المبكرين لهذا المرض، انخفاض عدد الوفيات إلى حوالي 4% و تحسن الأعراض العصبية بعد بضعة أشهر لأكثر من 75% من المرضى.



BIBLIOGRAPHIE



- [1] Josep Dalmau et al. Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian Teratoma. *Ann Neurol.* 2007 January ; 61(1): 25–36
- [2] M. Lamarque · D. Psimaras · F. Ducray · I. Pelieu · R. Sonnevile · S. Demeret · F. Bolgert · C. Dehais · J.-P. Camdessanche · J.-C. Antoine · J. Honnorat · J.-Y. Delattre · N. Weiss. Encéphalites auto-immunes à anticorps anti-récepteurs-NMDA, une cause fréquente d'encéphalite en réanimation. *Réanimation* (2011) 20:397-407
- [3] Titulaer et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. . *Lancet Neurol*2013; 12: 157–65
- [4] Brierley JB, Corsellis JAN, Hierons R, et al. Subacute encephalitis of later adult life. Mainly affecting the limbic areas. *Brain* 1960;83:357–68.
- [5] Corsellis JA, Goldberg GJ, Norton AR. Limbic encephalitis and its association with carcinoma. *Brain* 1968 Sep;91(3):481-96.
- [6] Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol* 2010;257:509–17.)
- [7] Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004;127:701–12

- [8] Vitaliani R, Mason W, Ances B, Zwerdling T, Jiang Z, Dalmau J. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2005; 58:594–604.
- [9] Sudarshini Ramanathan a,b, Shekeeb S. Mohammad a,c, Fabienne Brilota, Russell C. Dale . Autoimmune encephalitis: Recent updates and emerging challenges . *Journal of Clinical Neuroscience* 21 (2014) 722–730)
- [10] Josep Dalmau «online». Disponible sur: <<https://www.icrea.cat/Web/ScientificStaff/Dalmau-Josep-519>>. (consulté le 02/04/2015).
- [11] Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al (2011) Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 10:63–74
- [12] Pruss H, Dalmau J, Harms L, et al. Retrospective analysis of antiglutamate receptor (type NMDA) antibodies in patients with encephalitis of unknown origin. *Neurology*. 2010;75:1735-1739.
- [13] Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:835-844
- [14] Mary S. Gable, Heather Sheriff, Josep Dalmau, Drake H. Tilley, and Carol A. Glaser. The Frequency of Autoimmune N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis Surpasses That of Individual Viral Etiologies in Young Individuals Enrolled in the California Encephalitis Project. *Clinical Infectious Diseases* 2012;54(7):899–904

- [15] Jainn-Jim Lin , Kuang-Lin Lin et al. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis in Taiwan A Comparison Between Children and Adults. *Pediatric Neurology* 50 (2014) 574-580
- [16] Lindsey McCracken et al. Late-onset anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 2013;81:1058–1063
- [17] Florance NR, Davis RL, Lam C, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol.* 2009;66:11-18
- [18] Magley J, Towner D, Taché V, Apperson ML. Pregnancy outcome in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Obstet Gynecol.* 2012;120:480-483.]
- [19] Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al (2008) Anti-NMDA receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 7:1091–8
- [20] Johnson N, Henry C, Fessler AJ, Dalmau J (2010) Anti-NMDA receptor encephalitis causing prolonged nonconvulsive status epilepticus. *Neurology* 75:1480–2
- [21] M. Ben Azoun, S. Tatencloux, K. Deiva, P. Blanc. Deux cas pédiatriques d'encéphalite auto-immune à anticorps anti-récepteur NMDA. *j.arcped.*2014.08.020

- [22] [Brenda B. Suh-Lailam, Thomas R. Haven, Susan S. Copple, Diana Knapp, Troy D. Jaskowski, Anne E. Tebo. Anti-NMDA-receptor antibody encephalitis: Performance evaluation and laboratory experience with the anti-NMDA-receptor IgG assay. *Clinica Chimica Acta* 421 (2013) 1–6]
- [23] Iizuka T, Yoshii S, Kan S, et al (2010) Reversible brain atrophy in anti-NMDA receptor encephalitis: a long-term observational study. *J Neurol* 257:1686–91
- [24] Hansel Greiner, James L. Leach, Ki-Hyeong Lee, Darcy A. Krueger. Anti-NMDA receptor encephalitis presenting with imaging findings and clinical features mimicking Rasmussen syndrome. *Seizure* 20 (2011) 266–270
- [25] M. Michaud, J. Delrieu, L. Astudillo. Canalopathies auto-immunes. *La Revue de médecine Interne* Volume 32, Issue 12, Décembre 2011, Pages 742–750
- [26] Eun Mi Lee, Joong Koo Kang, Jungsu S., Jae Seung Kim, Yong-Wook Shin, Chang-Yoon Kim. 18F-Fluorodeoxyglucose Positron-Emission Tomography Findings with Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis that Showed Variable Degrees of Catatonia: Three Cases Report. *Journal of Epilepsy Research* Vol. 4, No. 2, 2014.

- [27] Frank Leypoldt, Ralph Buchert, Ingo Kleiter, Jörg Marienhagen, Mathias Gelderblom, Tim Magnus, Josep Dalmau, Christian Gerloff, and Jan Lewerenz. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: distinct pattern of disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 July ; 83(7): 681–686. doi:10.1136/jnnp-2011-301969.
- [28] Gitiaux C, Simonnet H, Eisermann M, et al. Early electroclinical features may contribute to diagnosis of the antiNMDA receptor encephalitis in children. *Clin Neurophysiol* 2013;124:2354–61
- [29] Camdessanché JP, Streichenberger N, Cavillon G, et al (2010) Brain immunohistopathological study in a patient with antiNMDAR encephalitis. *Eur J Neurol* [Epub ahead of print]
- [30] Tüzün E, Zhou L, Baehring JM, et al (2009) Evidence for antibody-mediated pathogenesis in anti-NMDAR encephalitis associated with ovarian teratoma. *Acta Neuropathol* 118:737–43
- [31] John C. Probasco, David R. Benavides, Anthony Ciarallo, Beatriz Wills Sanin, Angela Wabulya, Gregory K. Bergey, Peter W. Kaplan. Electroencephalographic and fluorodeoxyglucose-positron emission tomography correlates in anti-N-methyl-D-aspartate receptor autoimmune encephalitis. *Epilepsy & Behavior Case Reports* 2 (2014) 174–178

- [32] A. Richard-Mornas, G. Jousserand, J.-P. Camdessanche, F. Forest, S. Paul, J.-C. Antoine . Encéphalite à anticorps anti-récepteur du NMDA : une entité traitable impliquant les lymphocytes B. Deux observations. *La Revue de médecine interne* 33 (2012) 41–45
- [33] Prüss H, Dalmau J, Harms L, et al (2010) Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin. *Neurology* 75:1735–9
- [34] C. Henry, H. Husson, T. de Broucker. Encéphalite limbique auto-immune à anticorps antirécepteur NMDA associée à un tératome de l'ovaire : une forme curable de l'ncéphalite limbique paranéoplasique. *Revue neurologique* 165 (2009) 70-75
- [35] Dutschmann M, Mörschel M, Rybak IA, Dick TE (2009) Learning to breathe: control of the inspiratory-expiratory phase transition shifts from sensory- to central-dominated during postnatal development in rats. *J Physiol* 587:4931–48
- [36] Mailles A, Stahl JP; Steering Committee and Investigators Group (2009) Infectious encephalitis in France in 2007: a national prospective study. *Clin Infect Dis* 49:1838–47
- [37] Sonnevile R, Demeret S, Klein I, et al (2008) Acute disseminated encephalomyelitis in the intensive care unit: clinical features and outcome of 20 adults. *Intensive Care Med* 34:528–32

- [38] Sonnevile R, Klein IF, Wolff M (2010) Update on investigation and management of postinfectious encephalitis. *Curr Opin Neurol* 23:300–4
- [39] Sonnevile R, Klein I, de Broucker T, Wolff M (2009) Postinfectious encephalitis in adults: diagnosis and management. *J Infect* 58:321–8
- [40] Graus F, Saiz A, Dalmau J (2010) Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol* 257:509–17
- [41] Dalmau J, Rosenfeld MR (2008) Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 7:327–40
- [42] Méningo-encéphalites infectieuses «online». Disponible sur : <http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/ca08/html/ca08_33/ca08_33.html>. (Consulté le 08/04/2015).
- [43] Dale RC. Acute disseminated encephalomyelitis. *Semin Pediatr Infect Dis* 2003;14:90—5.
- [44] Schwarz S, Mohr A, Knauth M, Wildemann B, Storch-Hagenlocher B. Acute disseminated encephalomyelitis: a follow-up study of 40 adult patients. *Neurology* 2001;56: 1313—8.
- [45] Dale RC, de Sousa C, Chong WK, Cox TC, Harding B, Neville BG. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain* 2000;123(Pt 12):2407—22.

- [46] Murthy SN, Faden HS, Cohen ME, Bakshi R. Acute disseminated encephalomyelitis in children. *Pediatrics* 2002;110:21—6.
- [47] Gupte G, Stonehouse M, Wassmer E, Coad NA, Whitehouse WP. Acute disseminated encephalomyelitis: a review of 18 cases in childhood. *J Paediatr Child Health* 2003;39:336—42.
- [48] R. Sonnevile, M. Wolff. Encéphalomyélite aiguë disséminée et encéphalites post-infectieuses graves. *Réanimation* (2007)16, 452—462
- [49] Garg RK. Acute disseminated encephalomyelitis. *Postgrad Med J* 2003;79:11—7.
- [50] Lin CH, Jeng JS, Hsieh ST, Yip PK, Wu RM. Acute disseminated encephalomyelitis: a follow-up study in Taiwan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:162—7.
- [51] Tenenbaum S, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology* 2002;59:1224—31.
- [52] Anlar B, Basaran C, Kose G, Guven A, Haspolat S, Yakut A, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in children: outcome and prognosis. *Neuropediatrics* 2003;34:194—9.
- [53] Khong PL, Ho HK, Cheng PW, Wong VC, Goh W, Chan FL. Childhood acute disseminated encephalomyelitis: the role of brain and spinal cord MRI. *Pediatr Radiol* 2002;32:59—66.

- [54] Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
- [55] G. Lefèvre, H. Zéphir, F. Warembourg, E. Micheline, J.-P. Pruvost, E. Hachulla, F. Semah, S. Dubucquoi, P. Lenfant, P. Vermersch, P.-Y. Hatrona, L. Prin, D. Launay. *Neurolupus (1^{re} partie). Description et démarche diagnostique et thérapeutique dans les manifestations neurologiques centrales et psychiatriques au cours du lupus érythémateux systémique. La Revue de médecine interne* 33 (2012) 491–502
- [56] Maladie de Behçet «online». Disponible sur <www.cen-medecineinterne.fr>. (consulté le 09/04/2015).
- [57] B. Chaigne, E. Beaufils, Y. Jouan, J. Magnanta, F. Maillota, T. Constans, C. Hommetb, K. Mondon. Encéphalopathie d'Hashimoto. *La Revue de médecine interne* 33 (2012) 390–395
- [58] Chung YJ, Park K-Y, Ahn J, Ha S-Y, Youn YC. Steroid-responsive recurrent encephalopathy associated with subacute thyroiditis. *J Clin Neurol* 2008;4: 167–70.
- [59] Adatia S, Poladia B, Joshi SR, Panikar V, Chauhan V, Hastak SM. Hyperammonemic coma presenting as Hashimoto's encephalopathy. *J Assoc Physicians India* 2008;56:989–91.

- [60] Castillo P, Woodruff B, Caselli R, Vernino S, Lucchinetti C, Swanson J, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol* 2006;63:197–202.
- [61] Marshall GA, Doyle JJ. Long-term treatment of Hashimoto's encephalopathy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006;18:14–20.
- [62] Schiess N, Pardo CA. Hashimoto's encephalopathy. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1142:254–65.
- [63] Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth ? *Arch Neurol* 2003;60:164–71.
- [64] Song YM, Seo DW, Chang GY. MR findings in Hashimoto encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:807–8.
- [65] Méningoencéphalite «online». Disponible sur : <www.cen-neurologie.fr>. (Consulté le 08/04/2015).
- [66] L. Le Moigno, D. Ternant, G. Paintaud, G. Thibault, S. Cloarec, M. Tardieu, E. Lagrue, P. Castelnau. Encéphalite à anticorps anti-récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA-R) : place des immunomodulateurs. *Archives de Pédiatrie* 2014;xxx:1-4
- [67] Hung TY, Foo NH, Lai MC. Anti-N-Methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Pediatr Neonatol* 2011;52:361–4

- [68] Kashyape P, Taylor E, Ng J, et al. Successful treatment of two paediatric cases of anti-NMDA receptor encephalitis with cyclophosphamide: the need for early aggressive immunotherapy in tumour negative paediatric patients. *Eur J Paediatr Neurol* 2012; 16:74–8
- [69] Nunez-Enamorado N, Camacho-Salas A, Belda-Hofheinz S, et al. Fast and spectacular clinical response to plasmapheresis in a paediatric case of anti-NMDA encephalitis. *Rev Neurol* 2012;54:420–4.
- [70] Boye J, Elter T, Engert A. An overview of the current clinical use of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. *Ann Oncol* 2003;14:520–35.
- [71] Mirza MK, Pogoriler J, Paral K, et al. Adjunct therapeutic plasma exchange for anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis: a case report and review of literature. *J Clin Apher* 2011;26:362–5.
- [72] Ikeguchi R, Shibuya K, Akiyama S, et al. Rituximab used successfully in the treatment of anti-NMDA receptor encephalitis. *Intern med* 2012;51:1585–9
- [73] Lebas A, Husson B, Didelot A, et al (2010) Expanding spectrum of encephalitis with NMDA receptor antibodies in young children. *J Child Neurol* 25:742–5

- [74] Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al (2008) Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology* 70:504–11
- [75] Stephenson FA (2001) Subunit characterization of NMDA receptors. *Curr Drug Targets* 2:233–9
- [76] Karakas E, Furukawa H: Crystal structure of a heterotetrameric NMDA receptor ion channel. *Science* 2014, 344:992-997.
- [77] V. VYKLICKY, M. KORINEK, T. SMEJKALOVA, A. BALIK, B. KRAUSOVA, M. KANIAKOVA, K. LICHNEROVA, J. CERNY, J. KRUSEK, I. DITTERT, M. HORAK, L. VYKLICKY. Structure, Function, and Pharmacology of NMDA Receptor Channels. *Physiol. Res.* 63 (Suppl. 1): S191-S203, 2014
- [78] Iizuka T, Sakai F, Mochizuki H (2010) Update on anti-NMDA receptor encephalitis. *Brain Nerve* 62:331–8
- [79] Shujia Zhu and Pierre Paoletti. Allosteric modulators of NMDA receptors: multiple sites and mechanisms. *Current Opinion in Pharmacology* 2015, 20:14–23.
- [80] ACKER TM, YUAN H, HANSEN KB, VANCE KM, OGDEN KK, JENSEN HS, BURGER PB, MULLASSERIL P, SNYDER JP, LIOTTA DC, TRAYNELIS SF: Mechanism for noncompetitive inhibition by novel GluN2C/D N-methyl-D-aspartate receptor subunit-selective modulators. *Mol Pharmacol* 80: 782-795, 2011.

- [81] AMICO-RUVIO SA, POPESCU GK: Stationary gating of GluN1/GluN2B receptors in intact membrane patches. *Biophys J* 98: 1160-1169, 2010.
- [82] BETTINI E, SAVA A, GRIFFANTE C, CARIGNANI C, BUSON A, CAPELLI AM, NEGRI M, ANDREETTA F, SENAR-SANCHO SA, GUIRAL L, CARDULLO F: Identification and characterization of novel NMDA receptor antagonists selective for NR2A- over NR2B-containing receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 335: 636-644, 2010.
- [83] ULBRICH MH, ISACOFF EY: Rules of engagement for NMDA receptor subunits. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 14163-14168, 2008.
- [84] Salussolia CL, Prodromou ML, Borker P, Wollmuth LP: Arrangement of subunits in functional NMDA receptors. *J Neurosci* 2011, 31:11295-11304.
- [85] TRAYNELIS SF, WOLLMUTH LP, MCBAIN CJ, MENNITI FS, VANCE KM, OGDEN KK, HANSEN KB, YUAN H, MYERS SJ, DINGLELINE R: Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacol Rev* 62: 405-496, 2010.
- [86] OGDEN KK, TRAYNELIS SF: Contribution of the M1 transmembrane helix and pre-M1 region to positive allosteric modulation and gating of N-methyl-D-aspartate receptors. *Mol Pharmacol* 83: 1045-1056, 2013.

- [87] Riou M, Stroebel D, Edwardson JM, Paoletti P: An alternating GluN1-2-1-2 subunit arrangement in mature NMDA receptors. *PLoS ONE* 2012, 7:e35134.
- [88] Paoletti P, Bellone C, Zhou Q: NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. *Nat Rev Neurosci* 2013, 14:383-400.
- [89] Lau CG, Zukin RS: NMDA receptor trafficking in synaptic plasticity and neuropsychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 2007, 8:413-426.7.
- [90] Paoletti P: Molecular basis of NMDA receptor functional diversity. *Eur J Neurosci* 2011, 33:1351-1365.
- [91] Wyllie DJ, Livesey MR, Hardingham GE: Influence of GluN2 subunit identity on NMDA receptor function. *Neuropharmacology* 2013, 74:4-17.
- [92] MAYER ML, ARMSTRONG N: Structure and function of glutamate receptor ion channels. *Annu Rev Physiol* 66: 161-181, 2004.
- [93] PACHERNEGG S, STRUTZ-SEEBOHM N, HOLLMANN M: GluN3 subunit-containing NMDA receptors: not just one-trick ponies. *Trends Neurosci* 35: 240-249, 2012.
- [94] Yoshiaki Ohi, Satoko Kimura, Akira Haji. Modulation of glutamatergic transmission by presynaptic N-methyl-d-aspartate mechanisms in second-order neurons of the rat nucleus tractus solitaries. *Neuroscience Letters* 587 (2015) 62–67

- [95] Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, et al (2010) Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci* 30:5866–75
- [96] Mario Manto, Josep Dalmau, Adrien Didelot, Véronique Rogemond, Jérôme Honnorat. In vivo effects of antibodies from patients with anti-NMDA receptor encephalitis: further evidence of synaptic glutamatergic dysfunction. Manto et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2010,5:31
- [97] Stephenson FA (2001) Subunit characterization of NMDA receptors. *Curr Drug Targets* 2:233–9
- [98] Dutschmann M, Mörschel M, Rybak IA, Dick TE (2009) Learning to breathe: control of the inspiratory-expiratory phase transition shifts from sensory- to central-dominated during postnatal development in rats. *J Physiol* 587:4931–48
- [99] Mohn AR, Gainetdinov RR, Caron MG, Koller BH (1999) Mice with reduced NMDA receptor expression display behaviors related to schizophrenia. *Cell* 98:427–36
- [100] Récepteur-NMDA «online». Disponible sur <<http://www.frca.co.uk/article.aspx?articleid=100515>>. (consulté le 10/04/2015).

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس – الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم 134

سنة : 2015

**التهاب الدماغ المناعتي الذاتي
بالأجسام المضادة لمستقبلات ن- ميتيل - د - أسبارتات:
تقرير حالة ومراجعة الأدبيات**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: أسامة أيت قجات

المولد في 24 يناير 1989 بالقرية بن صالح

طبيب داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية – الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية : التهاب الدماغ – مضادات الأجسام ضد مستقبلات ن- ميتيل- د- أسبارتات –
الاضطرابات العصبية والنفسية – امرأة شابة – مسخي المبيض.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: علي ابن عمر

أستاذ في طب الأعصاب

مشرف

السيد: أحمد بورزة

أستاذ في طب الأعصاب

أعضاء

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في علم الكيمياء الحيوية

السيد: جمال الفني

أستاذ في طب الفحص بالأشعة